



Fachbereich 11: Human- und Gesundheitswissenschaften

**Ausmaß und Risiken des off-label Gebrauchs von
Antidepressiva und Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen
in Deutschland**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor Public Health (Dr. PH)

vorgelegt von

Carsten Schröder, M.A. Public Health

Bremen, 12. Juni 2017

Erstgutachterin: Prof. Dr. Ulrike Haug

Zweitgutachter: Prof. Dr. Hajo Zeeb

Datum der Disputation: 23. November 2017

Zusammenfassung

Antidepressiva und Antipsychotika werden im pädiatrischen Bereich häufig außerhalb ihrer Zulassungen (off-label) eingesetzt. Bisher ist jedoch nur sehr wenig über das Ausmaß des off-label Gebrauchs bei Kindern und Jugendlichen bekannt. Außerdem wurde bisher nicht erforscht, ob die off-label Anwendung mit einem höheren Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) verbunden ist als der zulassungskonforme (on-label) Einsatz. Es war deshalb das Ziel dieses Forschungsprojekts, sowohl das Ausmaß des off-label Gebrauchs als auch das mit der off-label Anwendung assoziierte Risiko bei Minderjährigen zu untersuchen.

Mit Hilfe von Abrechnungsdaten von etwa zwei Millionen Krankenversicherten im Alter von 0 bis 17 Jahren wurden zunächst in Querschnittstudien jährliche Prävalenzen von Antidepressiva- und Antipsychotika-Verschreibungen für die Jahre 2004 bis 2011 berechnet sowie die Anteile der off-label Verschreibungen bestimmt. Im Anschluss wurde ein Kohortendesign verwendet, um die Inzidenz schwerwiegender UAWs bei on- und off-label Gebrauch zu berechnen. Abschließend wurde das mit dem off-label Gebrauch assoziierte Risiko für suizidale Ereignisse bzw. für Vergiftungen in eingebetteten Fall-Kontroll-Studien analysiert.

Die Prävalenz der Antidepressiva-Verschreibungen lag im Studienzeitraum zwischen 1,7 und 2,1 pro 1.000 Minderjährige. Der Anteil von off-label Verschreibungen, die meist außerhalb des zugelassenen Altersbereichs eingesetzt wurden, sank von 64,2 auf 36,3%. Bei Antipsychotika lag die Verschreibungsprävalenz zwischen 2,0 und 2,6 pro 1.000 Minderjährige. 61,0 bis 69,5% der Antipsychotika-Verschreibungen erfolgten off-label. Diese waren meist off-label in Bezug auf die Indikation und wurden für Patienten mit diagnostizierter hyperkinetischer Störung ausgestellt. UAWs wurden sowohl bei Antidepressiva- als auch bei Antipsychotika-Verschreibungen selten diagnostiziert, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen on- und off-label Gebrauch festgestellt wurde.

Antidepressiva und Antipsychotika werden bei jungen Patienten häufig off-label verschrieben. Dies muss jedoch nicht als Hinweis auf einen unangemessenen Arzneimitteleinsatz verstanden werden. Hierauf weist einerseits die Seltenheit von Verschreibungen beim Vorliegen von Kontraindikationen hin und andererseits die Tatsache, dass schwere UAWs gleichermaßen selten bei on- und off-label Gebrauch auftraten. Der häufige off-label Einsatz scheint eher auf fehlende Zulassungen im pädiatrischen Bereich zurückzuführen zu sein. Eine genauere Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit antidepressiver und antipsychotischer Wirkstoffe in verschiedenen Indikationen bei Kindern und Jugendlichen erscheint daher sinnvoll.

Abstract

Antidepressant and antipsychotic drugs are frequently prescribed off-label to pediatric patients. However, so far there is no valid information on the extent of off-label use in children and adolescents. Furthermore, it has not been investigated yet whether off-label use is associated with a higher risk of adverse drug reactions than on-label use. Therefore, this research project aimed to examine the extent and the risks of antidepressant and antipsychotic off-label use in young people.

Using claims data of about two million medically insured persons younger than 18 years, we first conducted cross-sectional studies to calculate annual prevalences of antidepressant and antipsychotic prescriptions for the years 2004 to 2011 and to assess the share of off-label prescriptions. In a second step, we used a cohort design to investigate the incidence of severe adverse drug reactions stratified by on- and off-label use. Finally, the risks of suicidal events and poisoning associated with off-label antidepressant and antipsychotic use, respectively, were examined in nested case-control studies.

During the study period, the prevalence of antidepressant prescriptions varied between 1.7 and 2.1 per 1,000 minors. The share of off-label prescriptions, mostly not in accordance with the approved age range, decreased from 64.2 to 36.3%. The prevalence of antipsychotic prescriptions ranged from 2.0 to 2.6 per 1,000 children and adolescents. Between 61.0 and 69.5% of all antipsychotic prescriptions were off-label. These off-label prescriptions were mainly off-label regarding the indication and were frequently prescribed to patients with a diagnosis of hyperkinetic disorder. The studied adverse drug reactions occurred rarely both among antidepressant as well as among antipsychotic users, and there were no significant differences between on- and off-label use.

Antidepressant and antipsychotic drugs are commonly prescribed off-label to children and adolescents. We found, however, that this does not necessarily indicate inappropriate drug treatment as drugs were rarely prescribed in the presence of a contraindication and as severe adverse drug reactions were equally scarce for on- and off-label use. The frequent off-label use rather indicates a lack of approved drugs for pediatric patients. Therefore, further and more detailed studies on the safety and efficacy of antidepressant and antipsychotic agents in the treatment of young people with different indications are needed.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	i
Abstract	ii
Abkürzungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Vorbemerkungen	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Off-label Gebrauch	1
1.2 Anwendung von Psychopharmaka im pädiatrischen Bereich	2
1.2.1 Antidepressiva	2
1.2.2 Antipsychotika	5
1.3 Ziele der Arbeit	8
2 Methodisches Vorgehen	10
2.1 Datenbasis	10
2.2 Studiendesign	11
2.2.1 Prävalenzstudie	11
2.2.2 Inzidenzstudie	11
2.2.3 Risikostudie	12
2.3 Expositionen und Endpunkte	13
2.3.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	13
2.3.2 Komorbiditäten und potenzielle Confounder	14
2.3.3 Medikamentengebrauch	14
2.3.4 Off-label Gebrauch	15
2.4 Statistische Analysen	16
2.5 Ethik und Studienregistrierung	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Antidepressiva	18
3.1.1 Prävalenzstudie	18
3.1.2 Inzidenzstudie	19
3.1.3 Risikostudie	20
3.2 Antipsychotika	21
3.2.1 Prävalenzstudie	21
3.2.2 Inzidenzstudie	22

3.2.3	Risikostudie	23
4	Diskussion	25
4.1	Antidepressiva	25
4.2	Antipsychotika	32
5	Methodische Stärken und Limitationen	38
6	Schlussfolgerungen und Ausblick	41
	Literaturverzeichnis	x
	Anhang 1: Publikationen (Abstracts)	xvii
	Anhang 2: Tabellen	xxv
	Anhang 3: Abbildungen	xxxvii
	Danksagung	xxxix
	Erklärung	xl

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ATC Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIPS	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie
BreMI	Bremer Mortalitätsindex
BVA	Bundesversicherungsamt
CPR	Central Pharmaceutical Reference Database
DDD	Defined Daily Dose
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10 th Version, German Modification
IR	Inzidenzrate
KI	Konfidenzintervall
MAOI	Monoamine Oxidase Inhibitor
NARI	NorAdrenaline-Reuptake-Inhibitor
OLUNAR	Off-label Use of Neuroleptics and Antidepressants and Risks of Psychostimulant Use in ADHD Patients during Childhood and Adolescence
OR	Odds Ratio
PJ	Personenjahre
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
PZN	Pharmazentralnummer
SGB X	Sozialgesetzbuch, Zehntes Buch
SSNRI	Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TCA	Tricyclic Antidepressant
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Struktur der „German Pharmacoepidemiological Research Database“ (GePaRD) und der „Central Pharmaceutical Reference Database“ (CPR)	xxv
Tabelle 2: Liste der untersuchten Antidepressiva und Einteilung in Wirkstoffgruppen ...	xxvii
Tabelle 3: Liste der untersuchten Antipsychotika und Einteilung in Wirkstoffgruppen...	xxviii
Tabelle 4: Häufigste Diagnosen in der Studienpopulation in 2004 und 2011	xxviii
Tabelle 5: Charakteristika der Patienten mit suizidalem Ereignis und der Kontrollpersonen in der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie.....	xxix
Tabelle 6: Risiko für suizidale Ereignisse bei Minderjährigen mit Antidepressiva-Verschreibungen im Zeitraum von 2004 bis 2011 (Sensitivitätsanalyse).....	xxx
Tabelle 7: Verschriebene Antidepressiva am Tag des Kohorteneintritts bei Minderjährigen mit suizidalem Ereignis	xxxi
Tabelle 8: Risiko für suizidale Ereignisse bei Minderjährigen mit Antidepressiva-Verschreibungen im Zeitraum von 2004 bis 2011 – Analyse potenzieller Confounder	xxxii
Tabelle 9: Charakteristika der Patienten mit Vergiftungsdiagnose und der Kontrollpersonen in der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie.....	xxxiii
Tabelle 10: Risiko für Vergiftungen bei Minderjährigen mit Antipsychotika-Verschreibungen im Zeitraum von 2004 bis 2011 (Sensitivitätsanalyse).....	xxxiv
Tabelle 11: Verschriebene Antipsychotika am Tag des Kohorteneintritts bei Minderjährigen mit Vergiftungsdiagnose	xxxv
Tabelle 12: Risiko für Vergiftungen bei Minderjährigen mit Antipsychotika-Verschreibungen im Zeitraum von 2004 bis 2011 – Analyse potenzieller Confounder	xxxvi

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozess der evidenzbasierten Gesundheitsforschung	9
Abbildung 2: Inzidenz der Antidepressiva-Verschreibungen (Sensitivitätsanalyse)	xxxvii
Abbildung 3: Inzidenz der Antipsychotika-Verschreibungen (Sensitivitätsanalyse)	xxxviii
Abbildung 4: Prozess der evidenzbasierten Gesundheitsforschung und Beiträge der Dissertation	43

Vorbemerkungen

Gemäß § 6 Abs. 4 der Promotionsordnung Doktor Public Health der Universität Bremen vom 8. Februar 2012 handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine kumulative Dissertation. Sie besteht aus vier wissenschaftlichen Publikationen und einem Rahmenpapier. Das Rahmenpapier wird dafür verwendet, die Ergebnisse der Veröffentlichungen zusammenzufassen und durch tiefergehende Auswertungen zu ergänzen. Darüber hinaus wird der wissenschaftliche Hintergrund des Forschungsthemas umfassender als in den einzelnen Publikationen aufbereitet, die angewendeten Methoden detaillierter beschrieben sowie die Resultate, Limitationen und Implikationen manuskriptübergreifend und ausführlicher diskutiert.

Im ersten Kapitel dieser Dissertation werden der aktuelle Forschungsstand beleuchtet und die Ziele der Arbeit benannt. Im Anschluss erfolgt eine Darstellung der angewendeten Methoden. Das dritte Kapitel enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Publikationen, die durch weitere Analysen ergänzt wird. In den darauf folgenden Kapiteln werden die Resultate diskutiert sowie methodische Stärken und Limitationen aufgezeigt und ihre möglichen Implikationen erörtert. Abschließend werden die wichtigsten Schlussfolgerungen zusammengefasst und Empfehlungen für weiterführende Forschungsarbeiten ausgesprochen.

Folgende Veröffentlichungen sind Bestandteil dieser kumulativen Dissertation. Die Zusammenfassungen (Abstracts) der einzelnen Publikationen finden sich in Anhang 1.

1. **Schröder C**, Dörks M, Kollhorst B, Blenk T, Dittmann RW, Garbe E, Riedel O. Outpatient antidepressant drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2017; 26(2):170-9. DOI: 10.1002/pds.4138
2. **Schröder C**, Dörks M, Kollhorst B, Blenk T, Dittmann RW, Garbe E, Riedel O. Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2017; 26(11):1395-402. DOI: 10.1002/pds.4289
3. **Schröder C**, Dörks M, Kollhorst B, Blenk T, Dittmann RW, Garbe E, Riedel O. Outpatient antipsychotic drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2017; 26(4):413-20. DOI: 10.1007/s00787-016-0905-7
4. **Schröder C**, Dörks M, Kollhorst B, Blenk T, Dittmann RW, Garbe E, Riedel O. Extent

and risks of antipsychotic off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017; 27(9):806-13. DOI: 10.1089/cap.2016.0202

Zusätzlich zu den vier genannten Publikationen sind verschiedene Vorträge und Kongressbeiträge aus diesem Forschungsprojekt entstanden:

- Garbe E, Dörks M, **Schröder C**, Tahden M, Kollhorst B, Blenk T. Arzneimittelsicherheit bei Kindern und Jugendlichen - Off-Label Anwendung von Neuroleptika und Antidepressiva. 21. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel Epidemiologie, Vortrag, November 2014, Bonn
- **Schröder C**, Garbe E, Dörks M, Kollhorst B, Blenk T. Off-label use of antidepressant drugs in children and adolescents in Germany. 8. Workshop der AG Pharmakoepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), Vortrag, Juli 2015, Bremen
- **Schröder C**, Scholle O, Riedel O. Using administrative data to examine extent and risks of psychotropic drug use in children and adolescents. Possibilities and limitations. Congress „Health - Exploring Complexity: An Interdisciplinary Systems Approach (HEC2016).“ Joint Annual Meeting of the German Society for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (GMDS), the German Society for Epidemiology (DGEpi), the International Epidemiological Association - European Region (IEA-EEF) and the European Federation for Medical Informatics Association (EFMI), Vortrag, September 2016, München
- **Schröder C**, Scholle O, Riedel O. Using administrative data to examine extent and risks of psychotropic drug use in children and adolescents. Possibilities and limitations. Abstract in: Grill E, Müller M, Mansmann U. Health - exploring complexity: an interdisciplinary systems approach HEC2016. *European Journal of Epidemiology* 2016; 31:1. DOI: 10.1007/s10654-016-0183-1

1 Hintergrund

1.1 Off-label Gebrauch

Unter off-label Gebrauch versteht man die zulassungsfremde oder zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln; also die Nutzung eines Medikaments außerhalb des Anwendungsbereichs, der mit der Zulassung beantragt und von der zuständigen Behörde geprüft und genehmigt wurde [1]. Der zugelassene Anwendungsbereich ist in den Fachinformationen der Arzneimittel festgeschrieben. Hier finden sich unter anderem Angaben zum zugelassenen Altersbereich, zu Indikationen, Kontraindikationen, Dosierungen, Darreichungsformen und zur Anwendungsdauer. Werden Medikamente entsprechend ihrer Zulassung angewendet, spricht man von on-label Gebrauch.

Vom off-label Gebrauch abzugrenzen sind die Begriffe „Unlicensed Use“ und „Compassionate Use“. „Unlicensed Use“ bezeichnet den Einsatz eines zulassungspflichtigen Arzneimittels, für das keine Zulassung vorliegt [2]. Das ist bereits dann der Fall, wenn die Darreichungsform eines zugelassenen Medikaments verändert wird, beispielsweise durch das Mörsern einer Tablette. Um einen „Compassionate Use“ handelt es sich, wenn ein Arzneimittel vor der Erteilung der Zulassung angewendet wird [3]. Dies kann dann vonnöten sein, wenn eine schnelle Pharmakotherapie angezeigt ist und es keine geeignete Alternative gibt. Allerdings muss die klinische Prüfung bereits die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Medikaments nachgewiesen haben.

Aus therapeutischer Sicht gibt es verschiedene Gründe, die einen off-label Einsatz sinnvoll oder sogar notwendig machen. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse führen z. B. in der Onkologie oftmals dazu, dass Medikamente, die nur zur Behandlung bestimmter Tumoren in einem bestimmten Stadium zugelassen wurden, auch außerhalb dieser engen Zulassung angewendet werden. In solchen Fällen ist es nicht ungewöhnlich, dass sich die Therapien an den aktuellen Behandlungsleitlinien orientieren, jedoch trotzdem off-label erfolgen [4]. Im pädiatrischen Bereich kommt off-label Gebrauch besonders häufig vor. So berichtet eine deutsche Studie auf Grundlage ambulanter Verschreibungsdaten einer großen gesetzlichen Krankenversicherung, dass abhängig vom Alter zwischen 11 und 40% der bei Kindern eingesetzten Medikamente off-label verwendet werden [5]. Ursächlich ist hier, dass Minderjährige als besonders schutzbedürftige und nicht selbst einwilligungsfähige Personen aus ethischen Gründen in der Regel nicht in Zulassungsstudien eingeschlossen werden und dass Arzneimittel mit einer Zulassung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen dementsprechend selten sind [6].

So fehlt es den behandelnden Medizinerinnen in vielen Fällen an Alternativen zur off-label Anwendung. Dies ist nicht unkritisch, da Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Heranwachsenden sehr unterschiedlich sein können und Medikamenteneigenschaften deshalb nicht ohne Weiteres von Erwachsenen auf Kinder übertragen werden können [7].

Auch wenn Ärzte in ihren Therapieentscheidungen grundsätzlich frei sind, ist davon auszugehen, dass sie ein Medikament nicht leichtfertig off-label verwenden, da sie damit einen nicht nur aus therapeutischer, sondern auch aus rechtlicher Sicht problematischen Bereich betreten. So kann ein Arzt beispielsweise sowohl zivil- als auch strafrechtlich haftbar sein, wenn bei einem off-label Gebrauch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) auftreten. Außerdem kann es bei off-label eingesetzten Arzneimitteln selbst bei leitliniengerechter Verordnungsweise zu Konflikten mit dem Kostenträger (der Krankenkasse) bezüglich der Kostenübernahme kommen [1].

1.2 Anwendung von Psychopharmaka im pädiatrischen Bereich

Neben psychotherapeutischen Maßnahmen ist der Einsatz von Psychopharmaka ein bedeutender Baustein in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit psychischen und Verhaltensstörungen. Die pharmakologische Behandlung pädiatrischer Patienten ist jedoch mit besonderen Herausforderungen verbunden. Es sind nur wenige Psychopharmaka für die Behandlung von Minderjährigen zugelassen, sodass ihre Anwendung oftmals off-label ohne gesicherte Erkenntnisse über die Effektivität der Behandlung und die sichere und wirksame Dosierung erfolgt [8]. Dies kann das Risiko für inadäquate Dosierungen und UAWs erhöhen [9, 10]. Trotz dieser Situation wurde in den letzten Jahren ein zunehmender Einsatz von Psychopharmaka im pädiatrischen Bereich beobachtet [11-13]. Dies gilt auch für die Gruppen der Antidepressiva und Antipsychotika.

1.2.1 Antidepressiva

Antidepressiva werden unter anderem zur Behandlung psychischer Störungen wie Depressionen, Zwangsstörungen, Angststörungen und Schlafstörungen, aber auch bei chronischen Schmerzen angewendet [14]. Basierend auf ihrer chemischen Struktur und ihrem Wirkmechanismus lassen sich Antidepressiva in verschiedene Wirkstoffklassen einteilen. Am häufigsten werden Wirkstoffe aus den Gruppen der trizyklischen Antidepressiva (TCAs) und der selek-

tiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) eingesetzt. Erste TCAs wurden bereits in den 1950er Jahren entwickelt. Sie greifen in mehrere Neurotransmittersysteme ein und hemmen die Wiederaufnahme von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin, wirken darüber hinaus aber auch auf Histamin-, Adrenalin- und Acetylcholinrezeptoren. Diese vielfältige Wirkungsweise ist für das recht große Spektrum an UAWs verantwortlich, die von TCAs ausgelöst werden können. Hierzu gehören anticholinerge Symptome (z. B. Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen, Darmverschluss), antiadrenerge Effekte (z. B. vermehrtes Schwitzen, orthostatische Hypotonie), antihistamine Effekte (z. B. Sedierung, Gewichtszunahme) sowie Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen und Tachykardien. Außerdem können Überdosierungen zu (tödlichen) Vergiftungen führen [8, 14-16]. Die ersten SSRIs wurden in den 1980er Jahren zugelassen. Sie wirken speziell an Serotoninrezeptoren, wodurch UAWs im Vergleich zu TCAs eine deutlich geringere Rolle spielen. Die erhöhte Serotoninaktivität kann jedoch UAWs wie Übelkeit, vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerzen, Unruhe und Schlaflosigkeit verursachen. Auch anticholinerge Symptome wie Mundtrockenheit, Sedierung und verschwommenes Sehen können von SSRIs ausgelöst werden, jedoch in bedeutend geringerem Ausmaß als bei TCAs [8, 14].

Trotz des beschriebenen Risikos für UAWs und trotz eines möglicherweise erhöhten Risikos für (selbst-)aggressives und suizidales Verhalten [17], wurde ein steigender Einsatz von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen in verschiedenen nationalen und internationalen Studien festgestellt [18-20]. Auch die im Jahr 2004 von Institutionen wie der European Medicines Agency (EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) ausgesprochenen Warnungen vor einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Antidepressiva und suizidalem Verhalten scheinen nur zu einem kurzzeitigen Rückgang der Anwendungshäufigkeit im pädiatrischen Bereich geführt zu haben [19, 21, 22]. So wurde beispielsweise in einer deutschen Studie von Hoffmann et al. [18], die den Antidepressiva-Gebrauch bei Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 19 Jahren anhand von Abrechnungsdaten einer großen gesetzlichen Krankenversicherung untersucht hat, eine in den Jahren 2005 und 2006 leicht rückläufige Prävalenz von Antidepressiva-Verschreibungen von 3,2 auf 3,1 pro 1.000 Personen beobachtet. In den folgenden Jahren stieg die Prävalenz jedoch wieder an und erreichte im Jahr 2012 ihren Höchststand mit 4,8 pro 1.000 Personen, wobei eine höhere Prävalenz bei Mädchen als bei Jungen (6,3 vs. 3,5 pro 1.000 Personen) und in den höheren Altersgruppen (bis zu 14,1 pro 1.000 Personen bei 15 bis 19-Jährigen) festgestellt wurde.

Studien, in denen bei der Untersuchung der Verschreibungshäufigkeit von Antidepressiva zwischen verschiedenen Wirkstoffgruppen unterschieden wurde, berichten eine Abnahme beim Einsatz von TCAs und einen deutlichen Anstieg der Verschreibungshäufigkeit bei SSRIs [18, 19, 23, 24]. Dies war auch bei Hoffmann et al. [18] der Fall. Hier stieg der Anteil der SSRIs an allen für Kinder und Jugendliche verschriebenen Antidepressiva von 37,7% im Jahr 2005 auf 54,4% im Jahr 2012. Im selben Zeitraum sank der Anteil der verschriebenen TCAs von 39,6 auf 23,0%.

Zwei deutsche Studien deuten auf recht kurze Behandlungszeiträume mit Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen hin [25, 26]. So berichten Dörks et al. [25] einen Anteil von Patienten mit nur einer Verschreibung eines Antidepressivums an allen unter 18-Jährigen mit Antidepressiva-Verschreibungen von 51,3% in den Jahren 2004 bis 2006. In einer weiteren Studie von Hoffmann et al. [26] erhielten 43,7% der Patienten mit diagnostizierter Depression und mindestens einer Verschreibung eines Antidepressivums nur genau eine Verschreibung im Jahr 2009.

Antidepressiva werden Kindern und Jugendlichen häufig off-label verschrieben. Studien aus verschiedenen Ländern haben einen hohen, jedoch aus unterschiedlichen Gründen (z. B. Unterschiede in den Methoden, dem Zulassungsstatus, der Verschreibungspraxis) stark schwankenden Anteil von off-label Verschreibungen beobachtet [13, 22, 25-28]. Beispielsweise betrug der Anteil von off-label Verschreibungen in einer US-amerikanischen Studie, die den Antidepressiva-Gebrauch im ambulanten Sektor bei 6 bis 18-Jährigen untersucht hat, 90,8% [28]. In der Studie von Hoffmann et al. [26], in der Abrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung verwendet wurden, um den Antidepressiva-Gebrauch bei 12 bis 18-jährigen Depressionspatienten zu untersuchen, lag der Anteil der off-label Verschreibungen bei 45,5%.

Trotz der beschriebenen Ergebnisse, ist der gegenwärtige Forschungsstand in Bezug auf den Gebrauch von Antidepressiva im pädiatrischen Bereich eher schlecht. Bisherige Studien, die das Ausmaß des Antidepressiva-Gebrauchs bei Kindern und Jugendlichen erforscht haben, waren durch kurze Beobachtungszeiträume [13, 22, 25, 29], kleine Stichprobengrößen [13, 19, 22] oder durch die Tatsache eingeschränkt, dass sie lediglich spezifische Altersgruppen [20, 26] oder Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen [26] eingeschlossen haben. Auch fehlt es an der tiefergehenden Untersuchung wichtiger Aspekte wie der berichteten kurzen Behandlungszeiträume, selbst bei Depressionspatienten, die den Empfehlungen nationaler und internationaler Behandlungsleitlinien scheinbar entgegenstehen [30-32]. Es ist bislang weder

bekannt, welche Wirkstoffe bei den kurzzeitigen Behandlungen zur Anwendung kommen, noch weiß man, an welchen psychischen Störungen oder Erkrankungen die betroffenen Patienten leiden. Ferner ist das Ausmaß des off-label Gebrauchs nicht hinreichend erforscht. Hier sollte insbesondere zwischen verschiedenen Arten des off-label Gebrauchs unterschieden werden. Die Tatsache, ob ein Medikament außerhalb des zugelassenen Altersbereichs, außerhalb der zugelassenen Indikation oder beim Vorliegen einer Kontraindikation eingesetzt wurde kann Hinweise auf die Gründe für die off-label Anwendung geben. Obwohl in vorangegangenen Studien ein hoher Anteil von off-label Verschreibungen von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen beobachtet wurde, ist das mit dem off-label Gebrauch einhergehende Risiko noch immer nicht erforscht.

1.2.2 Antipsychotika

Wirkstoffe aus der Gruppe der Antipsychotika werden zur Behandlung von psychischen und Verhaltensstörungen wie Schizophrenie und bipolarer Störung verwendet [14]. Aufgrund ihrer sedierenden Wirkung kommen sie jedoch auch bei Ruhelosigkeit und Erregung, bei Angststörungen und bei Schlafstörungen zum Einsatz.

Auf der Suche nach wirksamen Anästhetika wurde Anfang der 1950er Jahre eher zufällig die antipsychotische Wirkung von Promethazin entdeckt, das ab Mitte der 50er Jahre als erster Wirkstoff als sogenanntes Neuroleptikum vermarktet wurde. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche weitere antipsychotisch wirkende Stoffe entwickelt, die heute unter dem Begriff typische Antipsychotika (auch „first generation antipsychotics“ oder „conventional antipsychotics“) zusammengefasst werden. Da diese typischen Antipsychotika jedoch bei bis zu 40% der Patienten unwirksam waren, wurde in den 1970er Jahren eine neue Generation von Antipsychotika eingeführt, die als atypische Antipsychotika (auch „second generation antipsychotics“) bezeichnet werden. Der genaue Wirkmechanismus antipsychotischer Wirkstoffe ist noch immer nicht zweifelsfrei geklärt. Fest steht, dass sowohl typische als auch atypische Antipsychotika Dopaminrezeptoren blockieren und so die Übertragung dieses Neurotransmitters einschränken. Bei atypischen Wirkstoffen, die Dopaminrezeptoren meist weniger und in unterschiedlichem Ausmaß blockieren, werden darüber hinaus Serotoninrezeptoren blockiert. Auf diese Eigenschaften wird ihr im Vergleich zu typischen Antipsychotika günstigeres Spektrum an UAWs zurückgeführt [14].

Die Einnahme von Antipsychotika kann mit teilweise schwerwiegenden UAWs einhergehen.

Bei den typischen Wirkstoffen gehören hierzu extrapyramidale Symptome (z. B. Tremor, Unruhe, Dyskinesien), anticholinerge Effekte (z. B. Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen, Sedierung), antiadrenerge Symptome (z. B. orthostatische Hypotonie) sowie Spätdyskinesien und das lebensbedrohliche maligne neuroleptische Syndrom. Zudem kann die Einnahme Stoffwechselstörungen und (starke) Gewichtszunahme auslösen, die zur Entstehung des metabolischen Syndroms führen können. Alle genannten UAWs können auch von atypischen Antipsychotika verursacht werden, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Während die meisten UAWs, insbesondere Spätdyskinesien, bei atypischen Wirkstoffen seltener auftreten, scheinen Stoffwechselstörungen und (starke) Gewichtszunahme häufiger vorzukommen [8, 14, 33].

Obwohl Sicherheit und Effektivität der Antipsychotika-Einnahme bei jungen Patienten noch nicht abschließend geklärt sind [34, 35], und es sogar Hinweise darauf gibt, dass UAWs wie extrapyramidale Symptome und Stoffwechselstörungen häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen vorkommen [8, 36], wurde eine zunehmende Antipsychotika-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in Studien aus verschiedenen Ländern beobachtet [12, 13, 37-42]. Beispielsweise wurde in einer kanadischen Studie, die auf administrativen Daten des British Columbia Ministry of Health beruht, eine steigende jährliche Prävalenz von Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) mit Antipsychotika-Verschreibungen von 1,7 auf 6,4 pro 1.000 Personen in der Zeit von 1996 bis 2011 berichtet [39]. Auch in Deutschland nahm die Verschreibungshäufigkeit im pädiatrischen Bereich in den letzten Jahren zu [43-45]. So zeigte sich in einer aktuellen Studie, die den Antipsychotika-Gebrauch bei Minderjährigen im Alter von 0 bis 17 Jahren anhand von Abrechnungsdaten zweier großer gesetzlicher Krankenversicherungen für die Jahre 2004 bis 2012 untersucht hat, eine steigende Verschreibungsprävalenz von 2,3 pro 1.000 Personen im Jahr 2004 auf 3,1 im Jahr 2012, wobei Jungen häufiger mit Antipsychotika behandelt wurden als Mädchen und ältere Kinder häufiger als jüngere [45].

Auch bei Antipsychotika war eine Verschiebung in Bezug auf die eingesetzten Wirkstoffgruppen zu beobachten. So fanden verschiedene Studien übereinstimmend einen zunehmenden Einsatz von atypischen Antipsychotika und eine gleichbleibende oder leicht rückläufige Anwendung von typischen Antipsychotika [44-46]. In einer deutschen Studie auf Grundlage von Abrechnungsdaten einer großen gesetzlichen Krankenversicherung stieg die jährliche Verschreibungsprävalenz von atypischen Antipsychotika im Zeitraum von 2005 bis 2012 von 1,0 auf 2,4 pro 1.000 Kinder und Jugendliche während die Prävalenz typischer Wirkstoffe von

1,4 auf 1,2 sank [44]. Ähnliche Trends zeigten sich in einer französischen Studie, in der die Verschreibungshäufigkeiten anhand von Abrechnungsdaten einer repräsentativen Stichprobe von Versicherten im Alter von 0 bis 25 Jahren untersucht wurden [46]. Hier stieg der Anteil von Personen mit mindestens einer Verschreibung eines atypischen Antipsychotikums von 2,7 pro 1.000 Personen im Jahr 2006 auf 3,4 im Jahr 2013. Gleichzeitig sank die Prävalenz bei den typischen Wirkstoffen von 3,1 auf 2,6 pro 1.000 Personen.

Studien kommen auch bei Antipsychotika zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen was das Ausmaß des off-label Gebrauchs im pädiatrischen Bereich anbelangt [13, 37, 38, 47-49]. So ermittelte eine US-amerikanische Studie, die den Antipsychotika-Gebrauch mit Hilfe einer Befragung von 1.600 zufällig ausgewählter Kinder- und Jugendpsychiater untersucht hat, dass 36% der Verschreibungen off-label erfolgten [47]. In einer spanischen Studie, die den Antipsychotika-Gebrauch anhand klinischer Interviews mit 265 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren (bzw. mit deren Eltern) analysiert hat, betrug der Anteil des off-label Gebrauchs 93,2% [48].

Insgesamt ist die Anwendung von Antipsychotika bei jungen Patienten bisher nicht hinreichend erforscht. Ähnlich wie bei den Antidepressiva sind Studien zur Anwendungshäufigkeit auch hier durch geringe Stichprobengrößen [13, 37-41, 43, 50], kurze Beobachtungszeiträume [13, 42, 50] oder durch Beschränkungen auf ausgewählte Wirkstoffe [42] oder auf Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen [12] limitiert. Für Deutschland hat in jüngerer Zeit nur eine Studie das Ausmaß des Antipsychotika-Gebrauchs bei Kindern und Jugendlichen über einen längeren Beobachtungszeitraum untersucht [44]. Diese Studie basiert allerdings auf Abrechnungsdaten von nur einer gesetzlichen Krankenversicherung, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Die bisherigen Ergebnisse zur Häufigkeit des off-label Gebrauchs von Antipsychotika im pädiatrischen Bereich sind ebenfalls wenig aussagekräftig, da sie oftmals auf Daten weniger Studienteilnehmer basieren und lediglich off-label Gebrauch aufgrund des Alters und/oder aufgrund der Indikation berücksichtigen, nicht aber off-label Gebrauch aufgrund von Kontraindikationen [49]. Trotz der teilweise schweren Nebenwirkungen, die mit der Antipsychotika-Einnahme einhergehen, ist das Risiko der off-label Anwendung bislang nicht erforscht. All diese Themen werden im vorliegenden Projekt adressiert.

1.3 Ziele der Arbeit

Seit Ende des Jahres 2012 wird am Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS das vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geförderte Forschungsprojekt OLUNAR („Off-label use of neuroleptics and antidepressants and risks of psychostimulant use in attention deficit hyperactivity disorder patients during childhood and adolescence“) durchgeführt. Ziel dieses Projekts ist zum einen die Untersuchung der Risiken des off-label Gebrauchs von Antidepressiva und Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen und zum anderen die Abschätzung kardiovaskulärer Risiken bei Minderjährigen, die an einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) leiden und mit Methylphenidat behandelt werden.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet den ersten Teil des OLUNAR-Projekts, in dem das Ausmaß und das Risiko des off-label Gebrauchs von Antidepressiva und Antipsychotika im pädiatrischen Bereich anhand einer repräsentativen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren über einen längeren Zeitraum untersucht wurden. Hierzu wurden zunächst das Ausmaß der Antidepressiva- und Antipsychotika-Anwendung sowie die Anteile des off-label Gebrauchs ermittelt. Anschließend wurde die Häufigkeit schwerwiegender UAWs getrennt für on- und off-label Gebrauch analysiert und das mit dem off-label Gebrauch assoziierte Risiko bestimmt.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Wie hoch waren Prävalenz und Inzidenz der Antidepressiva- und Antipsychotika-Verschreibungen bei Kindern und Jugendlichen im Studienzeitraum von 2004 bis 2011?
- Welche zeitlichen Veränderungen gab es bezüglich der verschriebenen Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe?
- Was waren die häufigsten psychischen Störungen bzw. Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Antidepressiva- bzw. Antipsychotika-Verschreibungen?
- Wie hoch war der Anteil von off-label Verschreibungen in den Jahren 2004 bis 2011 und wie häufig kamen verschiedene Arten des off-label Gebrauchs vor?
- Wie hoch war die Inzidenz von UAWs bei Minderjährigen mit on- bzw. off-label Verschreibungen von Antidepressiva bzw. Antipsychotika während des Studienzeitraums?
- Wie hoch war das Risiko für UAWs bei Kindern und Jugendlichen mit off-label Verschreibungen im Vergleich zu on-label Verschreibungen?

Die Antworten auf diese Fragen beschreiben die Versorgungssituation mit Antidepressiva und Antipsychotika im pädiatrischen Bereich und tragen dazu bei, mögliche Fehlversorgungen zu identifizieren und potenzielle Risiken des off-label Gebrauchs zu erkennen. Dadurch lassen sich Empfehlungen ableiten, ob und wie sich die Versorgung junger Patienten mit diesen Psychopharmaka verändern und an welchen Stellen weiter geforscht werden sollte. Angelehnt an die evidenzbasierte Gesundheitsforschung (beschrieben in Gerhardus et al. 2010 [51]), die als Prozess von der Problemerkennung über die Evidenzerzeugung bis hin zur Umsetzung von Maßnahmen zu verstehen ist (Abbildung 1), soll diese Arbeit somit zu beinahe allen Phasen dieses Prozesses beitragen. Lediglich die Umsetzung konkreter Maßnahmen ist im Rahmen dieses Projekts nicht zu realisieren. Am Ende der Dissertation soll sich vielmehr zeigen, ob Veränderungen bezüglich des Psychopharmakaeinsatzes bei Kindern und Jugendlichen erforderlich sind. Ist dies der Fall, sollen Vorschläge für entsprechende Maßnahmen unterbreitet werden.

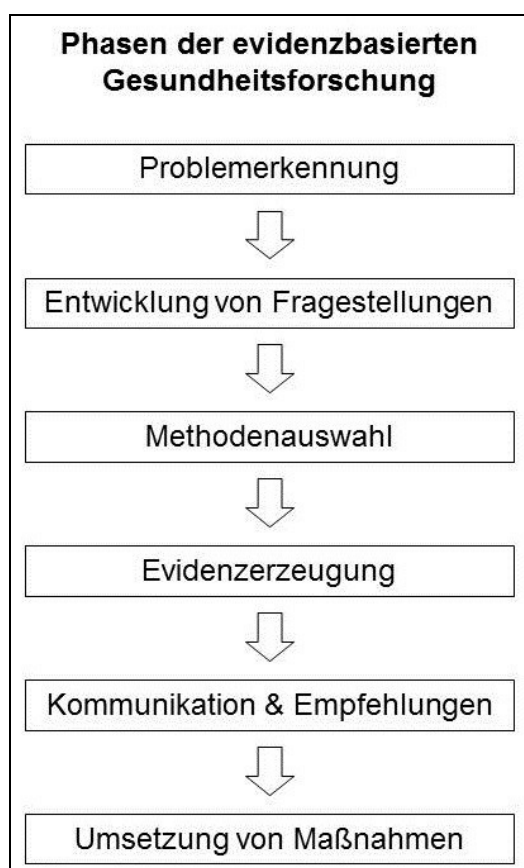


Abbildung 1: Prozess der evidenzbasierten Gesundheitsforschung (in Anlehnung an Gerhardus et al. 2010 [51])

2 Methodisches Vorgehen

2.1 Datenbasis

Für dieses Forschungsprojekt wurden Daten der „German Pharmacoepidemiological Research Database“ (GePaRD) verwendet. GePaRD enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenversicherungen (eine regionale und drei überregionale) mit insgesamt etwa 20 Mio. versicherten Personen. Neben demografischen Daten wie dem Alter und dem Geschlecht enthält die Datenbank Informationen zur ambulanten und stationären Versorgung sowie zu ambulanten Verschreibungen ab dem Jahr 2004. Die stationären Abrechnungsdaten enthalten unter anderem Informationen über Aufnahme- und Entlassungsdatum mit zugehörigen Haupt- und Nebendiagnosen, Prozeduren mit dazugehörigem Datum sowie den Grund für die Entlassung aus dem Krankenhaus. In den ambulanten Abrechnungsdaten sind Informationen zu Behandlungen, Prozeduren, Verschreibungen und Diagnosen enthalten, wobei die Diagnosen nicht einem exakten Datum, sondern lediglich dem Quartal der Diagnosestellung zugeordnet werden können. Alle in GePaRD enthaltenen Diagnosen sind entsprechend der 10. Version der „International Classification of Diseases, German Modification“ (ICD-10-GM) kodiert. Daten zu ambulanten Medikamentenverschreibungen können mit Hilfe der Pharmazentralnummer (PZN) mit einer eigens entwickelten pharmazeutischen Referenzdatenbank („Central Pharmaceutical Reference Database“, CPR) verlinkt werden und enthalten unter anderem das Datum der Verschreibung und der Apothekenabgabe, die definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD), den Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Code sowie die Facharzt-richtung des verschreibenden Mediziners. Freiverkäufliche (over the counter) Arzneimittel sind in GePaRD nicht enthalten. Bis auf wenige Ausnahmen (besonders teure Arzneimittel) gilt dies auch für im stationären Bereich verabreichte Medikamente. Die Struktur der Datenbank ist in Anhang 2, Tabelle 1 dargestellt. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Versichertenstichprobe in GePaRD in Bezug auf Alter, Geschlecht, Wohnort, Medikamentengebrauch und Anzahl der Krankenhauseinweisungen repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung ist [52, 53].

Für die Untersuchung des off-label Gebrauchs wurde außerdem eine Referenzdatenbank aufgebaut, die für alle im Untersuchungszeitraum in Deutschland zugelassen Antidepressiva und Antipsychotika Informationen zum zugelassenen Altersbereich, den zugelassenen Indikationen, Kontraindikationen und der DDD enthält.

2.2 Studiendesign

Beim vorliegenden Forschungsprojekt kamen drei verschiedene Studiendesigns zur Anwendung. Zunächst wurden in der „Prävalenzstudie“ für die Jahre 2004 bis 2011 Querschnittstudien durchgeführt, um die Prävalenz der ambulanten Antidepressiva- und Antipsychotika-Verschreibungen und das Ausmaß des off-label Gebrauchs bei Kindern und Jugendlichen zu bestimmen. In der anschließenden „Inzidenzstudie“ wurde ein Kohortendesign genutzt, um die jährlichen Inzidenzen der Antidepressiva- und Antipsychotika-Verschreibungen für die Jahre 2005 bis 2011 zu untersuchen. In der abschließenden „Risikostudie“ wurde zunächst wiederum ein Kohortendesign verwendet. In diesem Fall, um die Inzidenzen von schwerwiegenden UAWs zu bestimmen. Im Anschluss wurden für die UAWs mit ausreichend hoher Zahl von Ereignissen eingebettete Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, um das Risiko des off-label Gebrauchs im Vergleich zum on-label Gebrauch zu analysieren.

2.2.1 Prävalenzstudie

Zur Untersuchung der jährlichen Prävalenzen von Antidepressiva- und Antipsychotika-Verschreibungen sowie der Häufigkeit des off-label Einsatzes wurden Querschnittstudien für die Jahre 2004 bis 2011 durchgeführt. In die jährlichen Querschnittstudien eingeschlossen wurden alle Versicherten unter 18 Jahren mit einer durchgehenden Versicherungszeit a) im gesamten jeweiligen Studienjahr, oder b) von Geburt im Studienjahr bis zum Ende des Studienjahres, oder c) von Geburt im Studienjahr bis zum Tod im selben Jahr, oder d) von Beginn des Studienjahres bis zum Tod im selben Jahr.

2.2.2 Inzidenzstudie

Um die jährlichen Inzidenzen der Antidepressiva- und Antipsychotika-Verschreibungen für die Jahre 2005 bis 2011 zu bestimmen, wurden jährliche Kohorten gebildet. In diese eingeschlossen wurden alle Versicherten mit einem Alter unter 18 Jahren, einer durchgehenden Versicherungsperiode von 12 Monaten vor dem 1. Januar des jeweiligen Studienjahres (galt nicht für Neugeborene) und keiner Verschreibung eines Antidepressivums bzw. Antipsychotikums in dieser 12-monatigen Baseline-Periode (bzw. keiner Verschreibung eines Medikaments der jeweiligen Wirkstoffgruppe in der stratifizierten Analyse). Kohorteneintritt war am 1. Januar des jeweiligen Studienjahres bzw. bei Neugeborenen am ersten Tag des Versiche-

rungsschutzes. Die Teilnehmer wurden entweder bis zur ersten Verschreibung eines Antidepressivums bzw. Antipsychotikums, bis zum Ende ihrer Versicherungszeit, bis zur Unterbrechung der Versicherungszeit für mehr als 14 Tage oder bis zum Ende des jeweiligen Studienjahres (31. Dezember) nachverfolgt. Patienten mit einer Verschreibung eines Antidepressivums bzw. eines Antipsychotikums im Jahr nach der Baseline-Periode galten als inzident.

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Baseline-Periode von 12 auf 18 Monate verlängert wurde. In dieser Zeit durfte keine Verschreibung eines Antidepressivums bzw. Antipsychotikums vorliegen (bzw. in der stratifizierten Analyse keine Verschreibung eines Medikaments der jeweiligen Wirkstoffgruppe).

2.2.3 Risikostudie

In der Risikostudie wurden zunächst zur Bestimmung der Inzidenzen schwerwiegender UAWs zwei separate Kohorten gebildet. Eine Kohorte von Patienten mit Antidepressiva-Verschreibungen und eine Kohorte von Patienten mit Antipsychotika-Verschreibungen. Eingeschlossen wurden alle Kinder und Jugendlichen, die mindestens eine Verschreibung eines Antidepressivums bzw. Antipsychotikums im Studienzeitraum von 2004 bis 2011, eine durchgehende Versicherungszeit von sechs Monaten (Baseline-Periode) vor der Verschreibung (ohne Diagnose des jeweiligen Endpunktes) hatten und zum Zeitpunkt der Verschreibung nicht älter als 17 Jahre waren. Der Kohorteneintritt erfolgte am Tag der ersten Verschreibung nach der Baseline-Periode. Personen, bei denen am Tag des Kohorteneintritts sowohl eine on-label als auch eine off-label Verschreibung vorlag, wurden ausgeschlossen. Patienten wurden bis zum ersten der folgenden Ereignisse beobachtet: a) Ende des Studienzeitraums (31. Dezember 2011), b) Ende der Versicherungszeit, c) Unterbrechung der Versicherungszeit für mehr als 14 Tage, d) 31. Dezember des Jahres, in dem der Patient 17 Jahre alt wurde, e) Auftreten einer UAW.

Bei Nutzern von Antidepressiva wurden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, suizidale Ereignisse und Todesfälle (Gesamtmortalität) als UAWs untersucht. Bei Nutzern von Antipsychotika wurden das maligne Neuroleptika-Syndrom, extrapyramidale Ereignisse, Vergiftungen mit Antipsychotika und metabolische/endokrine Ereignisse untersucht. Eine genaue Definition dieser Endpunkte findet sich im folgenden Kapitel.

Für die beiden häufigsten Endpunkte (suizidale Ereignisse bei Nutzern von Antidepressiva und Vergiftungen bei Nutzern von Antipsychotika) war es abschließend möglich, das Risiko

des off-label Gebrauchs relativ zum on-label Gebrauch in eingebetteten Fall-Kontroll-Studien zu untersuchen. Zu jedem Fall wurden bis zu fünf Kontrollen nach Altersgruppe (<1, 1-2, 3-5, 6-11, 12-14, 15-17 Jahre), Geschlecht und Krankenkassenzugehörigkeit unter Verwendung von „Risk Set Sampling“ [54] gematcht.

2.3 Expositionen und Endpunkte

2.3.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei Patienten mit Antidepressiva-Verschreibungen wurden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, suizidale Ereignisse und Todesfälle (Gesamtmortalität) als UAWs untersucht. Da in GePaRD keine Informationen über vollendete Suizide enthalten sind, beschränken sich die betrachteten suizidalen Ereignisse auf Suizidversuche und Suizidalität/Suizidgedanken. Bei Kindern und Jugendlichen mit Antipsychotika-Verschreibungen wurden das maligne Neuroleptika-Syndrom, extrapyramidale Ereignisse, Vergiftungen mit Antipsychotika und metabolische/endokrine Ereignisse erforscht.

Die Identifizierung der UAWs erfolgte anhand von Krankenhaus-Hauptentlassungsdiagnosen sowie Sekundärdiagnosen der folgenden ICD-10-GM Codes:

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ausschließlich Hauptentlassungsdiagnosen): I21, I22, I42, I44, I45, I47-I50, I61, I63, I64, I95.2, R00
- Suizidale Ereignisse: X60-X84, R45.8
- Malignes Neuroleptika-Syndrom: G21.0
- Extrapyramidale Ereignisse: G21.1, G24.0, G25.1
- Vergiftungen mit Antipsychotika: T43.3, T43.4, T43.5, T43.9
- Metabolische/endokrine Ereignisse: In Anlehnung an die Definition der „American Heart Association“ und des „National Heart, Lung, and Blood Institute“ [55] mussten drei der folgenden fünf Diagnosen vorliegen.
 - a) Adipositas: E66
 - b) Diabetes mellitus: E11-E14, R73
 - c) Hypertonie: I10
 - d) Hypertriglyzeridämie: E78.1, E78.2
 - e) Hypercholesterinämie: E78.0, E78.2

Informationen über den Grund des Endes der Versicherungsmitgliedschaft sowie über den Grund des Endes von Krankenhausaufenthalten wurden verwendet, um Todesfälle (zur Berechnung der Gesamtmortalität) zu identifizieren.

2.3.2 Komorbiditäten und potenzielle Confounder

Diagnosen wurden sowohl in ambulanten als auch in stationären Daten identifiziert. Dabei wurden die Diagnosen aller zugelassenen Indikationen der untersuchten Wirkstoffe sowie Diagnosen weiterer psychischer und Verhaltensstörungen (ICD-10-GM: F00-F99) und Krankheiten des Nervensystems (G00-G99) berücksichtigt. In der Prävalenzstudie wurden die Diagnosen als Komorbiditäten bei Patienten mit Antidepressiva- bzw. Antipsychotika-Verschreibung im Quartal der Verschreibung ausgewertet. In der Risikostudie wurden Diagnosen aus der sechsmonatigen Baseline-Periode vor der initialen Antidepressiva- bzw. Antipsychotika-Verschreibung als potenzielle Confounder in der Analyse berücksichtigt. In dieser Periode wurden auch Verschreibungen von Antiepileptika (ATC Code: N03A), Anxiolytika (N05B), Psychostimulanzien (N06B) und von zusätzlichen Antidepressiva (N06A) bzw. zusätzlichen Antipsychotika (N05A) als potenzielle Confounder erfasst.

2.3.3 Medikamentengebrauch

Bei der Untersuchung des ambulanten Medikamentengebrauchs wurden alle im Studienzeitraum in Deutschland zugelassenen Antidepressiva mit einem ATC Code beginnend mit „N06A“ eingeschlossen und in TCAs, SSRIs, Monoaminoxidasehemmer (MAOIs), selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRIs), Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARIs) und andere Antidepressiva eingeteilt. Eine detaillierte Aufstellung aller untersuchten Wirkstoffe inklusive der Kategorisierung in die genannten Wirkstoffgruppen findet sich in Anhang 2, Tabelle 2. In der Gruppe der Antipsychotika wurden alle Wirkstoffe mit einem ATC Code beginnend mit „N05A“ (exkl. Lithium) und zusätzlich Promethazin berücksichtigt und in typische und atypische Antipsychotika eingeteilt (Anhang 2, Tabelle 3).

Die Dauer der Medikamenteneinnahme wurde anhand der verschriebenen Menge und der DDD berechnet. Wenn sich in den Fachinformationen Angaben zur Dosierung bei Minderjährigen fanden, wurde bei der Berechnung der Einnahmedauer eine für Minderjährige angepasste DDD verwendet. Zwischen aufeinanderfolgenden Verschreibungen wurde eine „Grace Period“ von 100% der Länge der vorangegangenen Verschreibung gewährt, um Variationen

bezüglich der Dosierung und eine mögliche Vorratsbildung zu berücksichtigen.

In der Risikostudie wurde zwischen gegenwärtigem Gebrauch („current use“), kürzlichem Gebrauch („recent use“) und früherem Gebrauch („past use“) unterschieden. Gegenwärtiger Gebrauch wurde als Medikamentengebrauch definiert, der das Datum der UAW überschneidet. Kürzlicher Gebrauch lag vor, wenn die berechnete Medikamenteneinnahme in einem Zeitraum von 1 bis 30 Tagen vor der UAW endete. Um früheren Gebrauch handelte es sich bei Verschreibungen, die weder als gegenwärtiger noch als kürzlicher Gebrauch eingestuft wurden, bei denen das Ende der berechneten Einnahme also mehr als 30 Tage vor der UAW lag. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse mit größeren Zeitfenstern durchgeführt. Hier war gegenwärtiger Gebrauch als Medikamenteneinnahme definiert, die das Datum der UAW überschneidet oder in den sechs Tagen zuvor endete. Kürzlicher Gebrauch lag vor, wenn der Medikamentengebrauch in einem Zeitraum von 7 bis 45 Tagen vor der UAW endete. Bei Verschreibungen, deren berechnetes Ende mehr als 45 Tage vor der UAW lag, handelte es sich in der Sensitivitätsanalyse um früheren Gebrauch.

2.3.4 Off-label Gebrauch

Es wurden Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen verwendet, um den off-label Gebrauch der antidepressiven bzw. antipsychotischen Wirkstoffe zu untersuchen. Dabei wurden der zugelassene Altersbereich, Indikationen sowie Kontraindikationen berücksichtigt. Dementsprechend wurden drei Formen des off-label Gebrauchs unterschieden. Eine Verschreibung war off-label aufgrund

- des Alters, wenn das Alter des Patienten nicht in Übereinstimmung mit dem zugelassenen Altersbereich des Wirkstoffs war,
- der Indikation, wenn keine ambulante oder stationäre Diagnose einer zugelassenen Indikation des Wirkstoffs im Quartal der Verschreibung oder im Quartal vor oder im Quartal nach der Verschreibung kodiert war,
- einer Kontraindikation, wenn eine ambulante oder stationäre Diagnose einer Kontraindikation des Wirkstoffs im Quartal der Verschreibung kodiert war oder wenn es eine Verschreibung eines kontraindizierten Arzneimittels gab, die in die Einnahmepériode der Antidepressiva- bzw. Antipsychotika-Verschreibung hineinreichte oder diese überlappte.

Wenn die Fachinformationen generischer Arzneimittel unterschiedliche Angaben zum zuge-

lassenen Altersbereich enthielten oder wenn der zugelassene Altersbereich abhängig von der Indikation war, wurde die niedrigste Altersgrenze verwendet. Die zugelassenen Indikationen und die Kontraindikationen wurden für alle generischen Arzneimittel angenommen, auch wenn sie nicht in den Fachinformationen aller generischen Medikamente enthalten waren.

2.4 Statistische Analysen

Die Analyse der Anzahl der Personen mit Antidepressiva- bzw. Antipsychotika-Verschreibungen bzw. der Anzahl der Verschreibungen erfolgte stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Wirkstoffgruppe, Wirkstoff, on- und off-label Gebrauch sowie der Facharzttrichtung des verschreibenden Mediziners. Zur Berechnung der jährlichen Prävalenz der Verschreibungen (pro 1.000 Personen) wurde die Anzahl der Personen mit Verschreibung durch die Gesamtzahl der Personen in der Studienpopulation im jeweiligen Studienjahr geteilt. Um jährliche Inzidenzraten (IR, pro 10.000 Personenjahre (PJ)) zu berechnen, wurde die Anzahl der neuen/inzidenten Nutzer im jeweiligen Studienjahr durch die Summe der PJ in der Studienkohorte desselben Jahres geteilt. Die IR von UAWs (pro 10.000 PJ) wurde stratifiziert nach on- und off-label Gebrauch bestimmt. 95% Konfidenzintervalle (KI) wurden mit Hilfe der Substitutionsmethode unter Annahme einer Poisson-verteilten Anzahl von Ereignissen und einer festen Personenzeit ohne Veränderung der Stichprobe berechnet [56].

Um in der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie confounder-adjustierte Odds Ratios (OR) mit dazugehörigen 95% KI zu bestimmen, wurden bedingte logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Das mit einem gegenwärtigen on-label Gebrauch assoziierte Risiko für die jeweilige UAW (Referenzgruppe) wurde mit dem jeweiligen Risiko bei gegenwärtigem off-label Gebrauch, gegenwärtigem off- und on-label Gebrauch, kürzlichem Gebrauch und früherem Gebrauch verglichen. Für Komorbiditäten und Komedikationen wurde eine Rückwärts-Selektion durchgeführt (Wald-Test mit $p < 0,05$, um im Modell zu bleiben), wobei ein früheres Auftreten der jeweiligen UAW in jedem Fall im Modell verblieb.

Für alle Analysen wurde die Statistiksoftware SAS Version 9.3 verwendet.

2.5 Ethik und Studienregistrierung

Die Nutzung von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist im Zehnten Buch Sozialgesetzbuch (SGB X) geregelt. Für das vorliegende Forschungsprojekt wurde die Nut-

zung der Daten durch die beteiligten Krankenkassen und durch deren übergeordnete Behörde, das Bundesversicherungsamt (BVA), genehmigt. Da es sich bei den Daten in GePaRD um pseudonymisierte Sekundärdaten handelt, sind eine informierte Einwilligung („Informed Consent“) der Studienteilnehmer und ein Votum einer Ethikkommission nicht erforderlich.

Das Forschungsprojekt ist im Studienregister des „European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance“ (www.encepp.eu) registriert (Registrierungsnummer: EUPAS7034).

3 Ergebnisse

Dieses Kapitel enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Publikationen. Für eine ausführliche Darstellung wird auf Anhang 1 verwiesen. Die Zusammenfassung in diesem Kapitel wird durch tiefergehende Analysen ergänzt, die nicht in die einzelnen Publikationsmanuskripte aufgenommen werden konnten, die jedoch für die Beantwortung einzelner Studienfragen und für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung sind.

3.1 Antidepressiva

3.1.1 Prävalenzstudie

In die jährlichen Querschnittstudien wurden zwischen 1.993.994 (in 2004) und 2.160.541 (in 2009) Kinder und Jugendliche mit einem medianen Alter von 9 Jahren und einem Mädchenanteil von 49% eingeschlossen (Anhang 1a, Tabelle 1). Mit einer Prävalenz von 6,8% war Kopfschmerz & Migräne die häufigste der betrachteten Diagnosen in der Studienpopulation im Jahr 2004, gefolgt von einer Entwicklungsstörung des Sprechens (6,6%) (Anhang 2, Tabelle 4). Die hyperkinetische Störung lag mit 2,6% auf dem sechsten Platz. Während die Häufigkeiten der meisten Störungen/Erkrankungen bis zum Jahr 2011 recht konstant blieben, stieg die Prävalenz der hyperkinetischen Störung um etwa 54%.

Die Prävalenz der ambulanten Antidepressiva-Verschreibungen lag zwischen 1,65 pro 1.000 Minderjährige (95% KI: 1,60-1,71) im Jahr 2005 und 2,13 (95% KI: 2,07-2,20) im Jahr 2011. Während des Studienzeitraums sank die Prävalenz von TCA-Verschreibungen von 0,86 pro 1.000 Personen (95% KI: 0,82-0,90) auf 0,65 (95% KI: 0,62-0,68), während die Prävalenz der SSRIs von 0,50 (95% KI: 0,47-0,53) auf 1,12 (95% KI: 1,08-1,17) stieg (Anhang 1a, Abbildung 1). Diese Trends zeigen sich auch bei Betrachtung der am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe in den Jahren 2004 und 2011 (Anhang 1a, Tabelle 2). Während 2004 noch 15,0 bzw. 10,3% aller an Kinder und Jugendliche verschriebenen Antidepressiva auf die Wirkstoffe Imipramin und Opipramol entfielen, waren es 2011 nur noch 4,4 bzw. 7,9%. Gleichzeitig stieg der Anteil von Fluoxetin-Verschreibungen von 7,7 auf 28,1%.

Die Prävalenz von Antidepressiva-Verschreibungen war bei Mädchen höher als bei Jungen (2,61 (95% KI: 2,52-2,72) vs. 1,67 (95% KI: 1,59-1,75) pro 1.000 Personen in 2011) und höher in den älteren Altersklassen. Mit einer Prävalenz von 47,4% im Jahr 2011 war die Depression die mit Abstand häufigste der betrachteten Diagnosen unter allen mit Antidepressiva behandelten Minderjährigen (Anhang 1a, Tabelle 3).

46,4% der Kinder und Jugendlichen mit Antidepressiva-Verschreibung erhielten nur genau eine Verschreibung eines Antidepressivums. Mit 57,3% war dieser Anteil unter den Patienten mit TCA-Verschreibungen deutlich höher als unter denen mit SSRI-Verschreibungen (30,6%). Wenn ausschließlich Patienten mit diagnostizierter Depression betrachtet wurden, lag der Anteil von Personen mit Einzelverschreibungen bei 34,9% (TCAs 50,5%; SSRIs 27,2%).

Im Jahr 2004 hatten 58,0% der Minderjährigen, die mit Antidepressiva behandelt wurden, mindestens eine off-label Verschreibung. Dieser Anteil sank bis zum Jahr 2011 auf 40,9%. Die Prävalenz des off-label Gebrauchs war bei Nutzern von SSRIs höher als bei Nutzern von TCAs (37,7 vs. 17,5% in 2011). Off-label Verschreibungen waren meist off-label in Bezug auf das Alter, gefolgt von off-label Verschreibungen aufgrund der Indikation. Verschreibungen, die aufgrund von Kontraindikationen als off-label eingestuft wurden, waren selten (Anhang 1b, Abbildung 1).

Bei Kindern und Jugendlichen mit genau einer ambulanten Verschreibung eines TCAs erfolgten 27,7% der Verschreibungen off-label. Bei Minderjährigen mit zwei bis fünf TCA-Verschreibungen waren es 19,5% und bei Kindern und Jugendlichen mit mehr als fünf TCA-Verschreibungen 22,9%. Bei Studienteilnehmern mit genau einer Verschreibung eines SSRIs erfolgten 65,0% der Verschreibungen off-label. Bei zwei bis fünf SSRI-Verschreibungen waren 53,2% off-label und bei mehr als fünf Verschreibungen 44,0%.

3.1.2 Inzidenzstudie

Die IR der ambulanten Antidepressiva-Verschreibungen bei Kindern und Jugendlichen lag im Jahr 2005 bei 13,4 pro 10.000 PJ (95% KI: 12,9-13,9) und stieg auf 16,0 (95% KI: 15,5-16,6) im Jahr 2011. In diesem Zeitraum schwankte die IR der TCA-Verschreibungen zwischen 5,3 pro 10.000 PJ (95% KI: 4,9-5,6) und 6,3 (95% KI: 6,0-6,7), während die IR der SSRI-Verschreibungen von 3,5 (95% KI: 3,3-3,8) auf 7,9 (95% KI: 7,5-8,3) stieg. Die IR war bei Mädchen höher als bei Jungen und die mit Abstand höchsten IRs wurden in der höchsten Altersgruppe (15-17 Jahre) beobachtet (Anhang 1a, Abbildung 2).

Die Sensitivitätsanalyse mit einer verlängerten Baseline-Periode von 18 anstelle von 12 Monaten ohne Antidepressiva-Verschreibung zeigte ähnliche Ergebnisse. Hier schwankte die IR zwischen 14,1 pro 10.000 PJ (95% KI: 13,6-14,7) im Jahr 2008 und 16,9 (95% KI: 16,3-17,6) im Jahr 2011 (Anhang 3, Abbildung 2). Die IR der TCA-Verschreibungen lag zwischen

5,6 pro 10.000 PJ (95% KI: 5,2-5,9) im Jahr 2009 und 6,8 (95% KI: 6,4-7,2) im Jahr 2006. Die IR der SSRI-Verschreibungen stieg zwischen 2006 und 2011 von 4,6 (95% KI: 4,3-5,0) auf 8,3 pro 10.000 PJ (95% KI: 7,9-8,8).

3.1.3 Risikostudie

Die Kohorte von Minderjährigen mit ambulanten Antidepressiva-Verschreibungen bestand aus 22.294 Personen (11.630 mit on-label, 10.664 mit off-label Verschreibungen) mit einem Mädchenanteil von 56,9% und einem medianen Alter von 15 Jahren (Anhang 1b, Tabelle 2).

Alle der untersuchten schwerwiegenden UAWs waren selten kodiert. Insgesamt wurden 30 inzidente Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (IR=7,0 pro 10.000 PJ (95% KI: 4,7-10,0)) und 121 Fälle von suizidalen Ereignissen (IR=28,1 pro 10.000 PJ (95% KI: 23,3-33,5)) identifiziert. Mit 66 Todesfällen lag die Mortalitätsrate bei 15,1 pro 10.000 PJ (95% KI: 11,7-19,2). Bei keinem dieser Endpunkte wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit on- und off-label Verschreibungen beobachtet.

Suizidale Ereignisse wurden tiefergehend in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie untersucht. Unter den 145 Fällen mit suizidalem Ereignis (121 inzidente Fälle + 24 mit suizidalem Ereignis während der Baseline-Periode) fanden sich 119 Mädchen und 28 Jungen (Anhang 2, Tabelle 5). Das durchschnittliche Alter dieser Patienten lag zum Zeitpunkt des Kohorteneintritts (Zeitpunkt der ersten Antidepressiva-Verschreibung) bei 15,8 Jahren. Eine genauere Auswertung der zur Identifizierung eines suizidalen Ereignisses verwendeten Diagnosen zeigte, dass bei 101 der insgesamt 145 Fälle die Diagnose einer absichtlich selbstzugefügten Vergiftung oder Verletzung mit Selbsttötungsabsicht (ICD-10-GM: X84.9) vorlag. Bei 44 Fällen handelte es sich um Suizidgedanken/Suizidalität (R45.8).

In der Regressionsanalyse wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des Risikos suizidaler Ereignisse zwischen gegenwärtigem on- und gegenwärtigem off-label Gebrauch festgestellt (Anhang 1b, Tabelle 3). Auch in der Sensitivitätsanalyse, bei der erweiterte Zeitfenster bei der Einteilung in gegenwärtigen, kürzlichen und früheren Antidepressiva-Gebrauch zur Anwendung kamen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Anhang 2, Tabelle 6).

Unter den Patienten mit Diagnose eines suizidalen Ereignisses und gegenwärtigem off-label Gebrauch eines Antidepressivums wurden zum Zeitpunkt des Kohorteneintritts 60,5% mit einem SSRI, 7,9% mit einem TCA und 26,3% mit einem anderen Antidepressivum behandelt (Anhang 2, Tabelle 7). Unter den Kontrollpersonen mit gegenwärtigem off-label Gebrauch

waren es 59,9% (SSRI), 10,7% (TCA) und 30,4% (anderes Antidepressivum). Von den Patienten mit gegenwärtigem on-label Gebrauch eines Antidepressivums und suizidalem Ereignis hatten 74,0% zum Zeitpunkt des Kohorteneintritts eine SSRI- und 22,0% eine TCA-Verschreibung, während unter den Kontrollpersonen 29,9% ein SSRI und 43,3% ein TCA erhielten.

Von den analysierten potenziellen Confoundern war ein früheres suizidales Ereignis am stärksten mit diesem Endpunkt assoziiert (adjustiertes OR=7,3 (95% KI: 3,4-15,8)) (Anhang 1b, Tabelle 3). Auch in der unadjustierten Analyse wurde das höchste Risiko bei Patienten mit früherem suizidalem Ereignis beobachtet (Anhang 2, Tabelle 8). Personen mit einer früheren Einnahme von Psychostimulanzien hatten ein geringeres Risiko.

3.2 Antipsychotika

3.2.1 Prävalenzstudie

Die Häufigkeiten der ambulanten Antipsychotika- und Antidepressiva-Verschreibungen wurden in der selben Studienpopulation untersucht. Diese ist am Anfang von Kapitel 3.1.1 beschrieben.

Die Prävalenz der Antipsychotika-Verschreibungen schwankte zwischen 2,03 pro 1.000 Minderjährige (95% KI: 1,97-2,09) in 2006 und 2,61 (95% KI: 2,54-2,68) in 2011 (Anhang 1c, Abbildung 1). Im Studienzeitraum ging die Verschreibungsprävalenz der typischen Antipsychotika von 1,73 pro 1.000 Personen (95% KI: 1,67-1,79) auf 0,96 (95% KI: 0,92-1,00) zurück, während die der atypischen Antipsychotika von 0,82 (95% KI: 0,78-0,86) auf 1,85 (95% KI: 1,80-1,91) stieg. Diese Verschiebung zeigte sich auch bei den eingesetzten Wirkstoffen. Im Jahr 2004 entfielen 33,6% aller ambulanten Antipsychotika-Verschreibungen bei Kindern und Jugendlichen auf den typischen Wirkstoff Promethazin. Bis zum Jahr 2011 sank dieser Anteil auf 14,1%. Gleichzeitig stieg der Anteil der Verschreibungen des atypischen Wirkstoffs Risperidon von 19,1 auf 54,1% (Anhang 1c, Tabelle 2).

Mit 3,67 pro 1.000 Personen (95% KI: 3,56-3,78) im Jahr 2011 war die Prävalenz der Antipsychotika-Verschreibungen bei Jungen mehr als doppelt so hoch wie bei Mädchen (1,51 (95% KI: 1,43-1,58)).

Die hyperkinetische Störung war die mit Abstand häufigste der betrachteten Diagnosen bei den mit Antipsychotika behandelten Minderjährigen, gefolgt von Störungen des Sozialverhal-

tens und Ruhelosigkeit und Erregung (Anhang 1c, Tabelle 3). Von den Kindern und Jugendlichen mit Diagnose einer hyperkinetischen Störung wurden im Jahr 2011 70,4% mit Risperidon, 17,7% mit Pipamperon und 8,0% mit Tiaprid behandelt.

Von allen Minderjährigen mit Antipsychotika-Verschreibungen hatten 47,0% nur genau eine Verschreibung eines Antipsychotikums im Studienzeitraum. Bei Patienten mit Verschreibungen typischer Antipsychotika lag dieser Anteil bei 66,6% und bei Personen mit Verschreibungen atypischer Antipsychotika bei 21,1%. Insgesamt sank der Anteil von Patienten mit Einzelverschreibungen zwischen 2004 und 2011 von 54,3 auf 29,0%.

Im Jahr 2004 hatten 52,3% der mit Antipsychotika behandelten Patienten mindestens eine off-label Verschreibung. Dieser Anteil stieg bis auf 71,1% in 2009 und ging anschließend auf 62,7% im Jahr 2011 zurück. Off-label Verschreibungen kamen häufiger bei atypischen als bei typischen Wirkstoffen vor (Anhang 1d, Abbildung 1). Mit einer Prävalenz zwischen 42,8 und 66,5% war off-label Gebrauch aufgrund der Indikation die häufigste Form des off-label Gebrauchs, gefolgt von off-label Gebrauch aufgrund des Alters (11,5-13,5%) und off-label Gebrauch aufgrund des Vorliegens einer Kontraindikation (1,4-2,5%). Die mit Abstand häufigste Diagnose bei Minderjährigen mit off-label Verschreibungen aufgrund der Indikation war die hyperkinetische Störung mit einer Prävalenz von 52,5%.

Bei Kindern und Jugendlichen mit genau einer ambulanten Verschreibung eines typischen Antipsychotikums erfolgten 54,7% der Verschreibungen off-label. Bei Patienten mit zwei bis fünf Verschreibungen eines typischen Antipsychotikums waren es 57,3% und bei Personen mit mehr als fünf Verschreibungen 69,4%. Bei Minderjährigen mit genau einer Verschreibung eines atypischen Antipsychotikums waren 70,9% der Verschreibungen off-label. Bei Kindern und Jugendlichen mit zwei bis fünf Verschreibungen eines atypischen Antipsychotikums erfolgten 62,9% off-label und bei Patienten mit mehr als fünf Verschreibungen 67,5%.

3.2.2 Inzidenzstudie

Während des Studienzeitraums lag die IR der ambulanten Antipsychotika-Verschreibungen recht konstant zwischen 12,2 pro 10.000 PJ (95% KI: 11,8-12,8) in 2006 und 13,8 (95% KI: 13,2-14,3) in 2005. Bei typischen Antipsychotika ging die IR von 10,1 pro 10.000 PJ (95% KI: 9,7-10,6) auf 6,8 (95% KI: 6,4-7,2) zurück, während sie bei atypischen Wirkstoffen von 4,8 (95% KI: 4,4-5,1) auf 8,2 (95% KI: 7,8-8,6) stieg. Die IR war bei Jungen deutlich höher als bei Mädchen und die höchste IR wurde in der Altersgruppe der 15 bis 17-Jährigen

beobachtet (Anhang 1c, Abbildung 2).

In der Sensitivitätsanalyse mit einer verlängerten Baseline-Periode von 18 Monaten ohne Antipsychotika-Verschreibung wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Zwischen 2006 und 2011 stieg die IR der Antipsychotika-Verschreibungen von 12,4 pro 10.000 PJ (95% KI: 11,9-13,0) auf 13,6 (95% KI: 13,1-14,2) (Anhang 3, Abbildung 3). Im selben Zeitraum ging die IR bei typischen Antipsychotika von 8,0 pro 10.000 PJ (95% KI: 7,6-8,5) auf 6,9 (95% KI: 6,6-7,3) zurück und die IR bei atypischen Antipsychotika stieg von 5,8 (95% KI: 5,4-6,2) auf 8,5 (95% KI: 8,1-9,0).

3.2.3 Risikostudie

In die Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit ambulanten Antipsychotika-Verschreibungen im Studienzeitraum von 2004 bis 2011 konnten 21.779 Personen aufgenommen werden (8.759 mit on-label, 13.020 mit off-label Verschreibungen). Der Anteil der Jungen lag bei 64,1%, das mediane Alter bei 11 Jahren (Anhang 1d, Tabelle 2).

Schwerwiegende UAWs waren selten. Insgesamt konnten 52 Minderjährige mit Vergiftungen durch Antipsychotika, 14 mit extrapyramidalen Ereignissen, 7 mit metabolischen/endokrinen Ereignissen und 5 mit dem malignen Neuroleptika-Syndrom identifiziert werden. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der IRs zwischen on- und off-label Gebrauch festgestellt (Anhang 1d, Tabelle 3).

Der Endpunkt Vergiftungen mit Antipsychotika wurde weiter in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie untersucht. Die 52 Patienten (26 Jungen, 26 Mädchen) mit Vergiftungen waren zum Zeitpunkt des Kohorteneintritts durchschnittlich 14,6 Jahre alt (Anhang 2, Tabelle 9).

In der Regressionsanalyse wurde kein signifikanter Unterschied im Risiko für Vergiftungen zwischen gegenwärtigem on- und off-label Gebrauch festgestellt (Anhang 1d, Tabelle 4). Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse mit erweiterten Zeitfenstern für die Einteilung in gegenwärtigen, kürzlichen und früheren Antipsychotika-Gebrauch (Anhang 2, Tabelle 10).

Unter den Kindern und Jugendlichen mit Vergiftungsdiagnose wurden in der Gruppe mit gegenwärtigem off-label Gebrauch eines Antipsychotikums zum Zeitpunkt des Kohorteneintritts jeweils 54,5% mit typischen bzw. atypischen Antipsychotika behandelt (Anhang 2,

Tabelle 11). Unter den Kontrollpersonen mit gegenwärtigem off-label Gebrauch erhielten 80,6% atypische und 19,4% typische Antipsychotika. In der Gruppe der Personen mit gegenwärtigem on-label Gebrauch wurden alle acht Fälle am Tag des Kohorteneintritts mit dem atypischen Antipsychotikum Risperidon behandelt, während 57,8% der Kontrollpersonen typische Antipsychotika erhielten.

Bei genauerer Betrachtung der kodierten Vergiftungsdiagnosen (ICD-10-GM: T43) zeigt sich, dass von den 52 Vergiftungsfällen 34 auf die Einnahme von nicht näher bezeichneten Antipsychotika (T43.5) zurückzuführen waren, 9 auf die Einnahme von Antipsychotika auf Phenothiazin-Basis (T43.3), 7 auf Antipsychotika auf Butyrophenon- und Thioxanthen-Basis (T43.4) und 2 auf nicht näher bezeichnete psychotrope Substanzen (T43.9).

Von den potenziellen Confoundern war der frühere Gebrauch von Antidepressiva am stärksten mit einem erhöhten Risiko für Vergiftungen assoziiert (adjustiertes OR=5,2 (95% KI: 1,5-18,1)), während der frühere Gebrauch von Psychostimulanzien den stärksten protektiven Effekt hatte (adjustiertes OR=0,2 (95% KI: 0,1-0,5)) (Anhang 1d, Tabelle 4). Diese Zusammenhänge waren auch in der unadjustierten Analyse zu erkennen (Anhang 2, Tabelle 12). Zusätzlich zeigten sich hier signifikant erhöhte Risiken für Patienten mit einer früheren Diagnose einer Schizophrenie/wahnhaften Störung und für Patienten mit einer früheren Diagnose einer affektiven Störung.

4 Diskussion

Im Rahmen des vorliegenden Forschungsprojekts wurden sowohl das Ausmaß als auch das Risiko des off-label Gebrauchs von Antidepressiva und Antipsychotika bei einer repräsentativen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen über einen längeren Zeitraum erforscht. Dabei wurden unter anderem Prävalenz und Inzidenz von ambulanten Antidepressiva- und Antipsychotika-Verschreibungen sowie Veränderungen in Bezug auf die eingesetzten Wirkstoffgruppen und Einzelwirkstoffe untersucht. Darüber hinaus wurden erstmals zeitliche Veränderungen in der Häufigkeit des off-label Gebrauchs betrachtet, off-label Verschreibungen im Hinblick auf die Art des off-label Gebrauchs beschrieben, die Inzidenz von UAWs bestimmt und das mit der off-label Anwendung assoziierte Risiko analysiert.

4.1 Antidepressiva

Bei Antidepressiva zeigten die Auswertungen beachtliche Veränderungen bezüglich der verschriebenen Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe sowie einen hohen Anteil von Einzelverschreibungen. Zudem wurde ein hoher, aber rückläufiger Anteil von off-label Verschreibungen beobachtet, die meist off-label aufgrund des Alters der Patienten waren. Die untersuchten UAWs waren selten und es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen on- und off-label Gebrauch nachgewiesen werden.

Verschreibungshäufigkeiten

Im Untersuchungszeitraum von 2004 bis 2011 war die Prävalenz von TCA-Verschreibungen bei Minderjährigen leicht rückläufig während die Prävalenz der SSRI-Verschreibungen deutlich zunahm. Dies legt nahe, dass SSRIs häufiger zur Behandlung von Depressionen und Angststörungen (den häufigsten psychischen Störungen unter den mit Antidepressiva behandelten Studienteilnehmern) verwendet wurden, was den Empfehlungen deutscher Behandlungsleitlinien entspricht [30, 57]. So wird in der Behandlungsleitlinie zu depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) empfohlen, Minderjährige mit depressiven Störungen, die pharmakologisch therapiert werden sollen, ab einem Alter von acht Jahren mit Fluoxetin zu behandeln, oder, sollte dies nicht möglich sein, mit Escitalopram, Citalopram oder Sertralin [30]. TCAs sollen ausdrücklich nicht eingesetzt werden, da für sie keine höhere

Wirksamkeit als für Placebo nachgewiesen werden konnte, jedoch das Risiko für das Auftreten von teilweise schweren UAWs besteht. Die Leitlinie der DGKJP zur Behandlung von Angststörungen im Kindes- und Jugendalter empfiehlt zur medikamentösen Therapie ebenfalls die Nutzung von SSRIs (insbesondere Fluvoxamin), auch wenn diese Wirkstoffe nur off-label verschrieben werden können [57]. SSRIs gelten insgesamt als sicherer und verfügen über ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum als TCAs [58]. Dementsprechend überrascht es nicht, dass ein steigender Anteil von SSRI-Verschreibungen für verschiedene Länder berichtet wurde [18, 19, 23, 59]. In einer kanadischen Studie, in der die Langzeittrends des Antidepressiva-Gebrauchs im pädiatrischen Bereich von 1983 bis 2007 anhand administrativer Daten des Gesundheitsministeriums untersucht wurden, zeigte sich eine stark steigende jährliche Verschreibungsprävalenz von 5,9 auf 15,4 pro 1.000 Kinder und Jugendliche mit einem Alter zwischen 0 und 19 Jahren [19]. Dabei stieg die Prävalenz der SSRI-Verschreibungen von 4,1 pro 1.000 Personen im Jahr 1998 auf 10,4 im Jahr 2007. Im selben Zeitraum sank die Prävalenz der TCA-Verschreibungen von 5,1 auf 3,8 pro 1.000 Personen. In der bereits im ersten Kapitel erwähnten deutschen Studie von Hoffmann et al. [18] waren ähnliche Veränderungen zwischen 2005 bis 2012 zu beobachten, auch wenn die Prävalenz der Antidepressiva-Verschreibungen insgesamt höher war als im vorliegenden Projekt. So berichten Hoffmann et al. beispielsweise für das Jahr 2011 eine Prävalenz von 4,8 pro 1.000 Kinder und Jugendliche. Im selben Jahr fanden wir eine Prävalenz von 2,1 pro 1.000 Minderjährige. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied liegt in der Tatsache, dass in die Studienpopulation bei Hoffmann et al. auch 18- und 19-Jährige aufgenommen wurden, bei denen die Verschreibungsprävalenz deutlich höher liegt als in den von uns betrachteten jüngeren Altersgruppen.

Der leichte Rückgang in der Prävalenz der SSRI-Verschreibungen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2004 und 2005 hat sich auch in anderen Studien gezeigt [60-63]. Er kann vermutlich dadurch erklärt werden, dass Befürchtungen über einen Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Antidepressiva (insbesondere SSRIs) und einer erhöhten Suizidneigung in den Jahren 2003 und 2004 zu Warnmeldungen von Behörden wie der EMA und der FDA geführt haben [22]. Trotz dieser Warnungen stieg der Gebrauch von SSRIs bei Minderjährigen, und der Wirkstoff Fluoxetin wurde zum meist verschriebenen Antidepressivum im pädiatrischen Bereich. Fluoxetin erhielt in Deutschland im Jahr 2006 die Zulassung für die Behandlung der schwergradigen Depression bei Kindern ab einem Alter von acht Jahren. Er ist damit der einzige Wirkstoff aus der Gruppe der SSRIs, der zur Therapie depressiver Störungen bei Minderjährigen zugelassen ist. Auch der Gebrauch anderer SSRIs wie Citalopram

(keine Zulassung für Minderjährige) und Fluvoxamin (zugelassen zur Behandlung von Zwangsstörungen bei Kindern ab acht Jahren) nahm im Untersuchungszeitraum zu. Der Anteil der am häufigsten verschriebenen TCAs Imipramin (zugelassen zur Behandlung von depressiven Syndromen, Enuresis und Pavor nocturnus ab fünf Jahren) und Opipramol (zugelassen zur Behandlung der generalisierten Angststörung und somatoformer Störungen ab sechs Jahren) war rückläufig. In der Studie von Hoffmann et al. [18] wurden ähnliche Veränderungen beobachtet.

Die beobachtete Prävalenz der Verschreibungen von Hypericum (Johanniskraut) nahm im Studienzeitraum um mehr als 50% ab. Da dieser Wirkstoff jedoch auch ohne Rezept erhältlich ist, ist nicht klar, ob es sich hierbei tatsächlich um einen Rückgang des Hypericum-Gebrauchs handelt oder ob lediglich ein größerer Anteil ohne Verschreibung erworben wird. Belastbare Zahlen gibt es hierzu bislang nicht.

Anwendungsbereiche

In der Untersuchung der häufigsten Diagnosen bei Kindern und Jugendlichen mit Verschreibungen unterschiedlicher Wirkstoffe wurde deutlich, dass die meisten Antidepressiva wahrscheinlich zur Behandlung zugelassener Indikationen verschrieben wurden, jedoch außerhalb ihres zugelassenen Altersbereichs. Dies war beispielsweise bei Citalopram, Sertralin und Mirtazapin der Fall, die zwar für die medikamentöse Therapie von Depressionen zugelassen sind, jedoch nicht bei Personen unter 18 Jahren.

Die Prävalenz depressiver Störungen bei Minderjährigen ist bisher nicht hinreichend erforscht. Es ist jedoch bekannt, dass das Risiko, eine Depression zu entwickeln ab einem Alter von 14 Jahren stark zunimmt und dass Mädchen häufiger betroffen sind als Jungen [64, 65]. Dies erklärt die beobachtete höhere Prävalenz von Antidepressiva-Verschreibungen in den höheren Altersgruppen und die deutlich höhere Prävalenz bei Mädchen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Hoffmann et al. [18], wo die Prävalenz der Antidepressiva-Verschreibungen im Jahr 2012 in der Gruppe der 5 bis 9-Jährigen bei 0,4 pro 1.000 Personen lag, in der Gruppe der 10 bis 14-Jährigen bei 2,1 und in der Gruppe der 15 bis 19-Jährigen bei 14,1. Auch in Hoffmanns Studie wurde eine wesentlich höhere Verschreibungsprävalenz bei Mädchen (6,3 pro 1.000 Personen) als bei Jungen (3,5 pro 1.000 Personen) berichtet.

Obwohl eine medikamentös behandelte depressive Störung in der Regel einer längerfristigen pharmakologischen Therapie bedarf, erhielt knapp die Hälfte der minderjährigen Antidepres-

siva-Nutzer nur eine einzige Verschreibung eines Antidepressivums. Dies war auch bei mehr als einem Drittel der Kinder und Jugendlichen der Fall, für die Depressionsdiagnosen vorlagen. Für Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren mit diagnostizierter Depression wurde in einer weiteren deutschen Studie ein sogar noch höherer Anteil (43,7%) von Patienten mit nur einer Antidepressiva-Verschreibung beobachtet [26]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die medikamentöse Therapie einer depressiven Störung bei Kindern und Jugendlichen oftmals nicht den Leitlinienempfehlungen entspricht und frühzeitig beendet oder trotz der Einlösung der ersten Verschreibung gar nicht begonnen wird. Sowohl nationale als auch internationale Leitlinien empfehlen, eine pharmakologische Behandlung von Depressionen im Kindes- und Jugendalter selbst nach einer Remission noch für mindestens sechs Monate fortzusetzen [30-32]. Ein möglicher Grund für eine frühzeitige Beendigung der medikamentösen Therapie könnte darin bestehen, dass das Medikament nicht wirksam ist. Allerdings reicht der Zeitraum, der durch eine einzelne Verschreibung abgedeckt wird, in der Regel nicht aus, um den Therapieerfolg zu beurteilen. Zudem sollte die Therapie in einem solchen Fall nicht abgebrochen, sondern zunächst ein anderer Wirkstoff ausprobiert werden. Eine wahrscheinlichere Erklärung für den hohen Anteil von Einzelverschreibungen ist, dass viele Patienten (bzw. deren Eltern) die Therapie von sich aus beenden oder gar nicht erst starten nachdem die erste Verschreibung eingelöst wurde. Untersuchungen mit Erwachsenen in den Niederlanden haben gezeigt, dass 27,9% der Patienten, bei denen eine Behandlung mit Antidepressiva initiiert wurde, die Therapie gar nicht erst begonnen oder nach weniger als zwei Wochen abgebrochen haben [66, 67]. Der Grund war in den meisten Fällen die Angst vor Nebenwirkungen.

Einzelverschreibungen kamen bei TCAs wesentlich häufiger vor als bei SSRIs. Inwiefern das Auftreten von UAWs, das bei TCAs gehäuft für einen vorzeitigen Therapieabbruch sorgen kann [68, 69], für diesen Unterschied verantwortlich ist, bleibt unklar. Die unterschiedlichen Anwendungsbereiche der beiden Wirkstoffgruppen können hierbei ebenfalls eine Rolle spielen. Während SSRIs hauptsächlich für die Behandlung länger andauernder Erkrankungen wie der schwergradigen Depression oder Zwangsstörungen indiziert sind, kommen TCAs häufiger beim Vorliegen von Angststörungen, Schlafstörungen oder Enuresis zum Einsatz.

Ob die Antidepressiva-Verschreibungen on- oder off-label erfolgten, schien zumindest bei TCAs keinen Einfluss auf die Anzahl der Verschreibungen und somit auf die Länge der Behandlung zu haben. Bei SSRIs war der Anteil der off-label Verschreibungen bei Patienten mit längeren Behandlungszeiträumen hingegen wesentlich niedriger als bei Patienten mit wenigen oder nur einer einzelnen Verschreibung.

Im Studienzeitraum sank der Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Einzelverschreibungen von 53,7 auf 40,9%, während der Median von einer auf zwei Verschreibungen pro behandelter Person stieg. Dies deutet auf einen Trend zu längeren Behandlungszeiträumen hin, der sich zumindest teilweise durch den stark steigenden Anteil von SSRI-Verschreibungen erklären lässt. Eine Entwicklung zu längeren Behandlungszeiträumen zeigte sich auch in der bereits erwähnten kanadischen Studie, in der Langzeittrends der Antidepressiva-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 19 Jahren für den Zeitraum von 1983 bis 2007 untersucht wurden [19]. Hier sank der Anteil von Personen mit einer einzelnen Antidepressiva-Verschreibung von 52% im Jahr 1983 auf 29% im Jahr 2007. Gleichzeitig stieg der Anteil von Personen mit 7 oder mehr Verschreibungen von 7 auf 31%.

Off-label Gebrauch und schwerwiegende UAWs

Zwischen 2004 und 2011 fanden wir einen abnehmenden Anteil von off-label Verschreibungen von Antidepressiva bei Minderjährigen. Hierfür ist vermutlich der stark zunehmende Anteil von Verschreibungen des Wirkstoffs Fluoxetin verantwortlich, der seit 2006 in Deutschland für die Behandlung der Depression ab einem Alter von acht Jahren zugelassen ist und der in der deutschen Behandlungsleitlinie zur pharmakologischen Therapie von Kindern und Jugendlichen mit depressiven Störungen empfohlen wird [30]. Für das Jahr 2009 berichteten Hoffmann et al. [26] ebenfalls einen hohen Anteil von off-label Antidepressiva-Verschreibungen (45,5%). Da in dieser Studie jedoch ausschließlich Jugendliche mit einem Alter zwischen 12 und 18 Jahren und einer diagnostizierten Depression untersucht und nur Verschreibungen, die außerhalb des zugelassenen Altersbereichs eingesetzt wurden, als off-label eingestuft wurden, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar. Aufgrund abweichender Zulassungen sind auch internationale Vergleiche der Häufigkeit des off-label Gebrauchs kaum möglich. Dies und Unterschiede in den Studiendesigns führen dazu, dass Studien aus verschiedenen Ländern sehr unterschiedliche Anteile von off-label Antidepressiva-Verschreibungen bei Kindern und Jugendlichen zeigen (zwischen 42 und 91%) [13, 22, 25, 27, 28].

Auch die Antidepressiva, die für die Behandlung von Minderjährigen in bestimmten Indikationen zugelassen sind, besitzen lediglich Zulassungen für die Anwendung bei älteren Kindern oder Jugendlichen. Imipramin ist für die Behandlung von Kindern ab fünf Jahren zugelassen, Opipramol und Sertralin ab sechs Jahren, Fluoxetin und Fluvoxamin ab acht Jahren und

Hypericum und Doxepin ab 12 Jahren. Citalopram, Mirtazapin und Amitriptylin haben keine Zulassung für die Anwendung bei Minderjährigen. Dementsprechend erfolgte in den jüngeren Altersgruppen ein höherer Anteil der Antidepressiva-Verschreibungen off-label als bei älteren Kindern und Jugendlichen. Dies erklärt außerdem den hohen Anteil der Verschreibungen, die off-label in Bezug auf das Alter waren. Der recht geringe Anteil der Antidepressiva-Verschreibungen, die aufgrund des Vorliegens von Kontraindikationen off-label waren, ist im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit positiv zu bewerten. Diese Art des off-label Gebrauchs kann als die risikoreichste angesehen werden, da bei einer Kontraindikation per Definition ein ungünstiges Zusammenwirken mit dem jeweiligen Arzneimittel angenommen wird oder bereits nachgewiesen ist.

Die Antidepressiva-Verschreibungen, die off-label in Bezug auf die Indikation waren, wurden überwiegend Kindern und Jugendlichen mit einer Diagnose einer hyperkinetischen Störung verschrieben. Auch wenn bislang kein Antidepressivum für die Therapie der hyperkinetischen Störung zugelassen ist, hat sich gezeigt, dass TCAs wirksam in ihrer Behandlung sein können [70]. Aus diesem Grund wird in der Leitlinie „Hyperkinetische Störungen“ der DGKJP darauf hingewiesen, dass ein Einsatz von TCAs angezeigt sein kann, insbesondere dann, wenn eine Behandlung mit Psychostimulanzien nicht möglich oder nicht wirksam ist [71].

Die Tatsache, dass Antidepressiva am häufigsten von Kinder- und Jugendpsychiatern verschrieben wurden zeigt, dass viele der minderjährigen Nutzer von Antidepressiva von Ärzten behandelt werden, die auf die Behandlung von psychischen und Verhaltensstörungen im pädiatrischen Bereich spezialisiert sind. Dies legt nahe, dass der off-label Einsatz häufig bewusst erfolgt und unter Berücksichtigung der möglichen Risiken sowie der Alternativen als bestmögliche pharmakologische Behandlungsoption eingeschätzt wird.

Die untersuchten UAWs wurden bei Kindern und Jugendlichen mit Antidepressiva-Verschreibungen selten diagnostiziert. Die schwerwiegenden individuellen Folgen dieser UAWs sorgen allerdings dafür, dass sich aus ihrer Seltenheit nicht ableiten lässt, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen, suizidale Ereignisse und Todesfälle ein aus der Public Health-Perspektive zu vernachlässigendes Problem bei der Behandlung von jungen Patienten mit Antidepressiva darstellen.

Aufgrund der geringen Anzahl identifizierter UAWs konnten lediglich suizidale Ereignisse tiefergehend in der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie untersucht werden. Die Patienten mit suizidalem Ereignis waren im Durchschnitt älter als die Gesamtheit der Minderjährigen mit

Antidepressiva-Verschreibungen. Außerdem war der Anteil der Mädchen bei den Patienten mit suizidalem Ereignis wesentlich höher. Beides kann evtl. durch das bereits weiter oben beschriebene höhere Depressionsrisiko bei Mädchen und in den höheren Altersgruppen erklärt werden.

Die Risikoanalyse zeigte ein signifikant geringeres Risiko für suizidale Ereignisse bei Patienten mit früherem Antidepressiva-Gebrauch im Vergleich zu Patienten mit gegenwärtigem on-label Gebrauch. Dies kann dadurch erklärt werden, dass Patienten, die gegenwärtig mit Antidepressiva behandelt werden, häufiger an Depressionen, dem größten Risikofaktor für Suizid [8], leiden. Sowohl in der primären als auch in der Sensitivitätsanalyse war das Risiko suizidaler Ereignisse geringer bei Patienten mit gegenwärtigem off-label Gebrauch als bei Patienten mit gegenwärtigem on-label Gebrauch. Dieser Unterschied, der allerdings in beiden Analysen nicht statistisch signifikant war, ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass der Anteil von Personen mit einer diagnostizierten Depression in der Gruppe der Patienten mit off-label Verschreibungen niedriger war als unter den Patienten mit on-label Verschreibungen (22 vs. 31%).

In Studien aus den USA und Kanada wurden Raten von Suizidversuchen bei jungen Nutzern von Antidepressiva zwischen 24,0 und 29,1 pro 1.000 PJ beobachtet [72, 73]. Aufgrund methodischer Unterschiede beispielsweise in Bezug auf die Studienpopulationen, die eingesetzten Wirkstoffe und die Definition des Endpunktes ist es jedoch schwierig, die Ergebnisse verschiedener Studien zur Häufigkeit suizidaler Ereignisse zu vergleichen.

Es ist bekannt, dass das Suizidrisiko bei Personen erhöht ist, die bereits in der Vergangenheit suizidale Tendenzen gezeigt haben. So wurde bereits in einer 1995 veröffentlichten britischen Studie, in der die Suizidhäufigkeit bei Nutzern von Antidepressiva untersucht wurde, eine wesentlich höhere Suizidrate bei Personen beobachtet, die bereits in der Vergangenheit Suizidgedanken hatten als bei Personen ohne solche Gedanken (relatives Risiko=19,2 (95% CI: 9,5-38,7)) [74]. Auch in unserer Analyse hatte ein früheres suizidales Ereignis den stärksten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Ereignisses. Frühere Diagnosen einer Schizophrenie/wahnhaften Störung, eines Alkohol-/Drogenmissbrauchs und einer affektiven Störung, die das Suizidrisiko bei jungen Patienten bekanntermaßen erhöhen [8], waren ebenfalls mit einem erhöhten Risiko eines suizidalen Ereignisses verbunden. Andere bekannte Risikofaktoren wie soziale Isolation, psychiatrische Erkrankungen der Eltern, Suizidfälle bei Familienangehörigen, Missbrauch und Vernachlässigung [8] konnten nicht berücksichtigt werden, da die dafür benötigten Informationen nicht in GePaRD enthalten sind.

Zwischen Antidepressiva-Nutzern mit suizidalem Ereignis und Antidepressiva-Nutzern ohne suizidalem Ereignis gab es keine auffälligen Unterschiede bezüglich des Anteils der verschriebenen Wirkstoffgruppen. Auch frühere Studien konnten keinen Unterschied im Suizidrisiko zwischen Nutzern von SSRIs und TCAs feststellen [75, 76].

4.2 Antipsychotika

Auch in der Gruppe der Antipsychotika gab es auffällige Veränderungen bei den bei Kindern und Jugendlichen eingesetzten Wirkstoffgruppen und Wirkstoffen. Zudem zeigten sich hohe Anteile von Einzel- und off-label Verschreibungen. Letztere waren meist off-label in Bezug auf die Indikation. Off-label Gebrauch war jedoch nicht mit einem höheren Risiko für die untersuchten UAWs assoziiert.

Verschreibungshäufigkeiten

Im Studienzeitraum nahm die Häufigkeit von Verschreibungen atypischer Antipsychotika deutlich zu, während typische Wirkstoffe seltener verschrieben wurden. Wie bereits im ersten Kapitel erwähnt, wurden für Deutschland ähnliche Veränderungen in einer Studie von Bachmann et al. [44] berichtet, in der die jährliche Verschreibungsprävalenz atypischer Antipsychotika von 1,0 pro 1.000 Kinder und Jugendliche im Jahr 2005 auf 2,4 im Jahr 2012 stieg, während die Prävalenz typischer Antipsychotika von 1,4 auf 1,2 sank. Auch eine aktuelle französische Studie, die den Antipsychotika-Gebrauch bei jungen Menschen mit einem Alter von maximal 25 Jahren anhand von Krankenversicherungsdaten untersuchte, kommt zu ähnlichen Ergebnissen [46]. Hier stieg die Prävalenz von Verschreibungen atypischer Wirkstoffe zwischen 2006 und 2013 von 2,7 auf 3,4 pro 1.000 Personen, während die Prävalenz bei den typischen Antipsychotika von 3,1 auf 2,6 sank. Auch wenn es leichte Abweichungen in der Höhe der festgestellten jährlichen Verschreibungsprävalenzen zwischen den Studien gibt, was sowohl durch die Anwendung unterschiedlicher Methoden als auch durch regionale Unterschiede in der Verschreibungspraxis erklärt werden kann, sind die beschriebenen Trends sehr konsistent. Die Zunahme bei der Anwendung atypischer Wirkstoffe wird meist auf ihr im Vergleich zu typischen Antipsychotika günstigeres Spektrum an Nebenwirkungen zurückgeführt [77], auch wenn dies nicht unumstritten ist [42]. Eine weitere Erklärung für den zunehmenden Gebrauch atypischer Antipsychotika ist, dass viele Wirkstoffe dieser Gruppe erst in jüngerer Zeit zugelassen wurden, während die meisten typischen Antipsychotika bereits län-

ger auf dem Markt sind. Darüber hinaus wurden die Indikationen für atypische Wirkstoffe über die Zeit erweitert, sodass sie nun teilweise auch für die Behandlung von Minderjährigen zugelassen sind. Dies war zum Beispiel bei dem erstmals 1994 in Deutschland zugelassenen Wirkstoff Risperidon der Fall. Im Jahr 2004 wurde seine Zulassung erweitert und umfasst seither auch die kurzzeitige (bis zu sechs Wochen) symptomatische Behandlung von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern ab fünf Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung.

Bei Kindern bis zum Alter von fünf Jahren, bei denen Promethazin das mit Abstand am häufigsten verschriebene Antipsychotikum war, ging die Prävalenz der Antipsychotika-Verschreibungen zwischen 2004 und 2011 deutlich zurück. Obwohl eine ähnliche Entwicklung kürzlich auch in einer US-amerikanischen Studie berichtet wurde, bleiben die Gründe hierfür unklar [41]. Promethazin ist zur Behandlung von Erbrechen und von Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen einer psychiatrischen Grunderkrankung bei Kindern ab zwei Jahren und außerdem zur Therapie von Schlafstörungen bei Erwachsenen zugelassen. Zusätzlich kann es als Antihistaminikum verwendet werden. Da im vorliegenden Projekt jedoch ausschließlich die ATC Codes von Psycholeptika verwendet wurden, sollten den identifizierten Verschreibungen psychiatrische Indikationen zu Grunde liegen.

Anwendungsbereiche

Die Analyse der häufigsten Diagnosen bei Kindern und Jugendlichen mit Antipsychotika-Verschreibungen hat gezeigt, dass diese Medikamente überwiegend eingesetzt wurden, um aggressives und impulsives Verhalten zu therapieren. Dies war anders bei Kindern unter sechs Jahren, bei denen eine Schlafstörung die mit Abstand häufigste Diagnose war. Insgesamt, bei Betrachtung aller Altersgruppen, war jedoch die hyperkinetische Störung die bei Weitem häufigste Diagnose, was auch in anderen Studien beobachtet wurde [40, 42, 44]. Die Prävalenz der hyperkinetischen Störung ist bei Jungen bekanntermaßen wesentlich höher als bei Mädchen [78-80]. Entsprechend fanden wir eine deutlich höhere Prävalenz der Antipsychotika-Verschreibungen bei Jungen. Eine mögliche Erklärung für den im Studienzeitraum stark ansteigenden Anteil von Kindern und Jugendlichen mit einer diagnostizierten hyperkinetischen Störung in der gesamten Studienpopulation und auch unter den Patienten mit Antipsychotika-Verschreibungen ist das zunehmende Bewusstsein für diese Störung sowohl in der Bevölkerung als auch in der Ärzteschaft. So stieg die jährliche Prävalenz in einer Studie auf

Grundlage von Abrechnungsdaten einer großen gesetzlichen Krankenversicherung im Zeitraum von 2006 bis 2011 bei Kindern und Jugendlichen mit einem Alter von maximal 19 Jahren von 2,9 auf 4,1% [81], was sehr genau der Entwicklung in der von uns untersuchten Population entspricht. Die von uns beobachtete Zunahme des Anteils von Minderjährigen mit Antipsychotika-Verschreibung und der Diagnose einer Verhaltensstörung kann teilweise auf die oben erwähnte Ausweitung der zugelassenen Indikationen beim Wirkstoff Risperidon im Jahr 2004 zurückzuführen sein.

Wir fanden einen hohen Anteil von Kindern und Jugendlichen mit nur einer Verschreibung eines Antipsychotikums im Untersuchungszeitraum. Auch in dieser Gruppe von Patienten waren hyperkinetische Störungen, Verhaltensstörungen sowie Ruhelosigkeit und Erregung die häufigsten Diagnosen, obwohl die medikamentöse Therapie bei diesen Diagnosen in der Regel über einen Zeitraum erfolgen muss, der nicht von einer einzelnen Verschreibung abgedeckt wird. Im Laufe der Zeit ging der Anteil von Patienten mit Einzelverschreibungen zurück, was auf länger werdende Behandlungszeiträume hindeutet. Hierauf fanden sich auch Hinweise in einer niederländischen und einer britischen Studie, deren Beobachtungszeiträume jedoch bereits im Jahr 2005 endeten [82, 83].

Unsere Resultate weisen auf längere Behandlungszeiträume bei Minderjährigen hin, die mit atypischen Antipsychotika behandelt werden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass atypische Wirkstoffe üblicherweise eher zur Therapie von länger andauernden Störungen wie tiefgreifenden Entwicklungsstörungen verwendet werden, während die am häufigsten verschriebenen typischen Antipsychotika eher bei Manien, Ruhelosigkeit und Erregung sowie bei Schlafstörungen zur Anwendung kommen [82]. Ein weiterer Grund sind die vermutlich häufiger bei typischen Antipsychotika auftretenden Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome, die zu einer frühzeitigen Beendigung der pharmakologischen Therapie führen können [77, 82]. Abgesehen von Frühdyskinesien sollten diese UAWs jedoch nicht in einem Zeitraum auftreten, der von einer Verschreibung abgedeckt wird. Längere Behandlungszeiträume mit atypischen Wirkstoffen wurden auch in einer niederländischen Studie beobachtet, in der der Antipsychotika-Gebrauch von mehr als 100.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 19 Jahren anhand von Apotheken-Abgabedaten untersucht wurde [82]. In den Jahren 1997 bis 2005 lag hier die durchschnittliche Behandlungsdauer bei 0,8 Jahren für typische und bei 2,9 Jahren für atypische Antipsychotika.

Sowohl bei typischen als auch bei atypischen Wirkstoffen schien die Tatsache, ob die Medikamente on- oder off-label verschrieben wurden, keinen Einfluss auf die Dauer der pharmako-

logischen Therapie bzw. auf die Anzahl der Verschreibungen zu haben.

Off-label Gebrauch und schwerwiegende UAWs

Da die hyperkinetische Störung die häufigste Diagnose bei den Kindern und Jugendlichen war, die mit Antipsychotika behandelt wurden, und da bislang kein Antipsychotikum zur Therapie dieser Störung zugelassen ist, überrascht die Häufigkeit der off-label Verschreibungen (insbesondere die Häufigkeit der Verschreibungen, die off-label in Bezug auf die Indikation waren) nicht. Der hohe Anteil von Patienten mit off-label Verschreibung und Diagnose einer hyperkinetischen Störung, die per Definition keine Diagnose einer zugelassenen Indikation für diese Verschreibung hatten, macht es wahrscheinlich, dass Antipsychotika in der Tat häufig zur Therapie der hyperkinetischen Störung und seiner Symptome verwendet wurden, auch wenn dies mit Hilfe der vorliegenden Daten nicht sichergestellt werden kann.

Antipsychotika werden oftmals in Kombination mit Psychostimulanzien eingesetzt, um impulsives und aggressives Verhalten bei Patienten mit hyperkinetischer Störung zu behandeln, obwohl die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie bisher nicht hinreichend untersucht wurde [84]. Die deutsche Leitlinie weist darauf hin, dass die Risiken von Antipsychotika bei der Therapie der hyperkinetischen Störung bei Minderjährigen im Allgemeinen größer sind als ihr Nutzen und dass ihr Einsatz deshalb sorgfältig abgewogen werden muss [71].

Haloperidol ist zur Behandlung von Ticstörungen ab einem Alter von drei Jahren zugelassen und ist damit das einzige Antipsychotikum, das in Deutschland in dieser Indikation für Minderjährige eine Zulassung besitzt. Die Leitlinie der DGKJP empfiehlt zur pharmakologischen Therapie jedoch die Anwendung von Tiaprid und Risperidon und laut einer Studie von Bachmann et al. [85] handelt es sich bei den Medikamenten, die bei Kindern und Jugendlichen am häufigsten zur Behandlung von Ticstörungen eingesetzt werden, um Tiaprid, Risperidon, Pipamperon und Aripiprazol. Somit scheint die medikamentöse Therapie von jungen Patienten mit Ticstörungen weitgehend leitlinienkonform zu erfolgen. Trotzdem ist sie in den meisten Fällen off-label.

Ein hoher Anteil des off-label Gebrauchs muss folglich kein Hinweis auf unangemessene Behandlungen sein. Verschreibungen, die off-label wegen des Vorliegens einer Kontraindikation waren, waren sehr selten. Außerdem haben unsere Auswertungen gezeigt, dass die meisten Antipsychotika von Ärzten verschrieben wurden, die auf die Behandlung pädiatrischer Patienten und Patienten mit psychischen Störungen spezialisiert sind.

Es gab keine auffälligen Unterschiede in der Häufigkeit der off-label Verschreibungen bei verschiedenen Facharztgruppen. Dies widerspricht den Ergebnissen eines aktuellen systematischen Reviews [49]. In diesem berichten Carton et al., dass die meisten off-label Verschreibungen von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen von Ärzten ausgestellt werden, die nicht auf die psychiatrische Behandlung von jungen Patienten spezialisiert sind.

Ähnlich wie bei der Gruppe der Antidepressiva ist auch bei Antipsychotika ein internationaler Vergleich der Häufigkeit des off-label Gebrauchs im pädiatrischen Bereich aufgrund unterschiedlicher Zulassungen und Behandlungsstandards schwierig. In Studien aus verschiedenen Ländern wurden Anteile des off-label Gebrauchs bei jungen Patienten zwischen 36 und 93% berichtet [49].

Im Studienzeitraum von 2004 bis 2011 wurden nur wenige UAWs bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die mit Antipsychotika behandelt wurden, was aus der Perspektive der Arzneimittelsicherheit positiv zu bewerten ist. Die geringe Anzahl an Fällen hat allerdings dazu geführt, dass ausschließlich das Risiko für Vergiftungen durch Antipsychotika genauer in der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie untersucht werden konnte.

Eine Vergiftung mit Antipsychotika kann schwerwiegende Auswirkungen haben. Hierzu gehören Sedierung, Tachykardie, Hypotonie, extrapyramidale Symptome, das maligne neuroleptische Syndrom, Krampfanfälle, Koma und sogar Tod [86-89]. Bei atypischen Wirkstoffen sind leichtere Symptome wie Aufmerksamkeitsstörungen, Miosis und leichte Tachykardien häufiger, die nicht zur Konsultation eines Arztes führen müssen [90]. Auch wenn bereits bei leichteren Symptomen ein Arzt aufgesucht werden sollte, werden sie wahrscheinlich nicht immer als Fälle von Vergiftungen kodiert, was eine Unterschätzung der Zahl der Vergiftungsfälle (insbesondere der leichteren) in unserer Studie wahrscheinlich macht.

In der Risikoanalyse wurde kein signifikanter Unterschied zwischen on- und off-label Gebrauch von Antipsychotika festgestellt. Dies war auch in der Sensitivitätsanalyse der Fall. Der Anteil der Mädchen war unter den Patienten mit Vergiftungen wesentlich höher als in der Gesamtheit der mit Antipsychotika behandelten Kinder und Jugendlichen. Außerdem waren die Patienten mit Vergiftungen durchschnittlich deutlich älter. Letzteres kann evtl. dadurch erklärt werden, dass die jüngeren Kinder keinen direkten Zugriff auf die Medikamente haben.

Es ist bekannt, dass Vergiftungen mit Antipsychotika sowohl bei Minderjährigen als auch bei Erwachsenen vorkommen. Diese Informationen stammen meist aus Fallberichten [86, 87, 91]. Bislang gibt es keine Erhebungen, die eine belastbare Abschätzung der Inzidenz im pädiatri-

schen Bereich zulassen. Laut eines Berichts der „American Association of Poison Control Centers“ sind Vergiftungen mit Antipsychotika recht häufig [88]. So sind im Jahr 2009 etwa 43.000 Anrufe bei US-amerikanischen Vergiftungszentralen eingegangen, bei denen es um Antipsychotika ging. Da sich diese Angabe nicht auf Kinder und Jugendliche beschränkt und da es sich nicht um klinische Diagnosen, sondern lediglich um selbstberichtete Fälle bei Vergiftungszentralen mit einem nicht abschätzbaren Ausmaß an Unter- oder Überschätzung handelt, ist eine Inzidenzschätzung anhand dieser Informationen nicht möglich.

Eine frühere Diagnose einer Intelligenzstörung war mit einem geringeren Risiko für eine Vergiftung assoziiert. Dies kann evtl. dadurch erklärt werden, dass in solchen Fällen eher die Eltern die Medikamenteneinnahme regeln und die Minderjährigen selbst keinen direkten Zugang zu den Arzneimitteln haben. Die Tatsache, dass ein früherer Gebrauch von Antidepressiva und (in der unadjustierten Analyse) auch eine frühere Diagnose einer affektiven Störung mit einem erhöhten Risiko für Vergiftungen assoziiert waren, deutet darauf hin, dass einige der beobachteten Fälle einen suizidalen Hintergrund haben könnten. Es ist außerdem vorstellbar, dass sich Patienten, die an einer bipolaren Störung leiden, im Rahmen einer manischen Episode vergiftet haben.

5 Methodische Stärken und Limitationen

Die Größe der verwendeten Datenbank ist eine wesentliche Stärke dieses Forschungsprojekts. Das in GePaRD enthaltene große Kollektiv von Versicherten, das in Bezug auf Alter, Geschlecht, Wohnort, Medikamentengebrauch und Anzahl der Krankenhauseinweisungen repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung ist [52, 53], machte es möglich, den Gebrauch von Antidepressiva und Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen mit detaillierten Stratifizierungen zu untersuchen. Die große Studienpopulation ermöglichte außerdem die Untersuchung seltener UAWs. Einige dieser UAWs waren jedoch so selten, dass sie selbst bei der großen Zahl von Studienteilnehmern in der Risikoanalyse nicht berücksichtigt werden konnten und dass die nach on- und off-label Gebrauch stratifizierte Auswertung der UAWs wenig aussagekräftig ist.

Die Untersuchung des Medikamentengebrauchs erfolgte anhand von Abgabedaten der Apotheken, was in der pharmakoepidemiologischen Forschung als Goldstandard angesehen wird, da das Auftreten von Recall-Bias ausgeschlossen werden kann [92]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Abgabedaten von Apotheken zuverlässig den Gebrauch verschreibungs-pflichtiger Medikamente in Deutschland widerspiegeln [53, 93].

In dieser Studie konnte lediglich der Medikamentengebrauch im ambulanten Sektor untersucht werden, da in GePaRD keine Daten zur Medikamentenabgabe im stationären Bereich enthalten sind. Da jedoch alle untersuchten Medikamente mit der Ausnahme des Antidepressivums Hypericum in Deutschland nur auf Rezept erhältlich sind, ist davon auszugehen, dass die Datenbank valide und beinahe vollständige Informationen über den ambulanten Gebrauch von Antidepressiva und Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen enthält. Der Wirkstoff Hypericum ist auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Dies führt dazu, dass sein Gebrauch nicht vollständig in GePaRD erfasst und damit unterschätzt wird.

Die Tatsache, dass für Medikamentenverschreibungen das genaue Datum der Apothekenabgabe verfügbar ist, senkt das Risiko für eine Missklassifikation der Medikamentenexposition. Ob die Patienten das erhaltene Arzneimittel eingenommen haben und dies entsprechend der Standarddosierung, kann bei Sekundärdatenanalysen allerdings nicht sichergestellt werden. So konnte auch nicht weiter untersucht werden, ob die Medikamenteneinnahme im häufig beobachteten Fall von Einzelverschreibungen gar nicht erst begonnen oder frühzeitig beendet wurde. Der Zeitraum der Arzneimiteleinnahme war nicht bekannt und musste anhand der verschriebenen Menge und der DDD bzw. der in den Fachinformationen angegebenen Dosie-

rungen berechnet werden.

Ein gewisses Risiko für Missklassifikation besteht was die den Antidepressiva- bzw. Antipsychotika-Verschreibungen zugrundeliegenden Diagnosen anbelangt, da ambulante Diagnosen in GePaRD lediglich einem Quartal des Jahres und nicht einem exakten Datum zugeordnet werden können. Eine Analyse, bei der nicht nur die Diagnosen im Quartal der Verschreibung, sondern alle Diagnosen im jeweiligen Studienjahr berücksichtigt wurden, zeigte jedoch sehr ähnliche Ergebnisse wie die primäre Auswertung.

Auch wenn unter Verwendung der Verschreibungs- und Diagnosedaten untersucht werden konnte, welche psychischen Störungen und Erkrankungen bei Patienten mit Antidepressiva- bzw. Antipsychotika-Verschreibungen vorlagen, konnte mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Informationen keine Aussage über den tatsächlichen Grund für die Verschreibung und über das Zustandekommen der Therapieentscheidung des behandelnden Arztes getroffen werden. Zudem konnten auch in diesem Projekt, wie in den meisten Sekundärdatenanalysen auf Basis von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen, die von den Ärzten kodierten Diagnosen nicht auf Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft werden. Eine inkorrekte oder unvollständige Kodierung könnte beispielsweise die Einstufung einer Verschreibung als on- oder off-label verfälscht haben.

Das quartalsweise Vorliegen der ambulanten Diagnosen ist dafür verantwortlich, dass diese nicht zur Identifizierung der UAWs in der Risikostudie herangezogen werden konnten. Nur bei den tagesgenauen stationären Diagnosen konnte sichergestellt werden, dass das Outcome (die UAW) auf die Exposition mit dem Arzneimittel folgte und nicht umgekehrt. Diese Beschränkung auf stationäre Diagnosen wird zu der niedrigen Zahl identifizierter Fälle beigetragen haben. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Untersuchung suizidaler Ereignisse mit Hilfe von Abrechnungsdaten problematisch ist, da sie in der ärztlichen Beurteilung häufig nicht als solche identifiziert oder berichtet werden [75, 94], was eine Untererfassung wahrscheinlich macht. Die Tatsache, dass GePaRD keinerlei Informationen zu vollendeten Suiziden enthält war dafür verantwortlich, dass die Definition suizidaler Ereignisse auf Suizidversuche und Suizidalität/Suizidgedanken beschränkt werden musste. Dies sollte sich allerdings kaum auf die Untererfassung dieses Endpunktes ausgewirkt haben, da vollendete Suizide mit jährlich 0,7 Fällen pro 100.000 unter 18-Jährigen sehr selten sind [95]. Belastbare Zahlen zur Häufigkeit von Suizidalität (Suizidversuche und Suizidgedanken) bei Kindern und Jugendlichen, die zur Validierung der beobachteten Inzidenz herangezogen werden könnten, gibt es bislang aufgrund der problematischen Definition und Erhebung dieses Endpunktes nicht.

Um künftig auch vollendete Suizide mit Hilfe von GePaRD-Daten abbilden zu können, wäre eine Verknüpfung mit den von den statistischen Landesämtern erfassten Todesursachen denkbar und technisch umsetzbar. Hierfür gibt es derzeit jedoch keine gesetzliche Grundlage. Eine weitere Möglichkeit wäre die Verlinkung mit Mortalitätsregistern, in denen die Angaben der Todesbescheinigungen systematisch erfasst werden. Bisher gibt es deutschlandweit mit dem Bremer Mortalitätsindex (BreMI) [96] allerdings nur ein regionales Register, in dem diese Informationen populationsbezogen vorliegen. Der BreMI enthält den vollständigen Inhalt der Todesbescheinigungen aller Personen mit erstem Wohnsitz im Bundesland Bremen, die seit dem Jahr 1998 verstorben sind. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich Daten aus GePaRD und dem BreMI zusammenführen lassen und dass es gute Übereinstimmungen in Bezug auf den Status (lebend/verstorben) und den Todeszeitpunkt gibt [97]. Da der BreMI regional begrenzt ist, erschien eine Nutzung seiner Daten im Rahmen des vorliegenden Forschungsprojekts jedoch nicht sinnvoll.

6 Schlussfolgerungen und Ausblick

In diesem Forschungsprojekt wurden das Ausmaß und das Risiko des off-label Gebrauchs von Antidepressiva und Antipsychotika im ambulanten Bereich bei Kindern und Jugendlichen im Zeitraum von 2004 bis 2011 anhand einer repräsentativen Stichprobe von Versicherten untersucht. Erstmals wurden dabei Veränderungen in der Häufigkeit des off-label Gebrauchs über einen längeren Zeitraum betrachtet und verschiedene Arten des off-label Gebrauchs unterschieden. Außerdem fand erstmalig eine Untersuchung des Risikos der off-label Anwendung von Antidepressiva und Antipsychotika im Vergleich zum on-label Gebrauch statt.

Für Antidepressiva wurden im Studienzeitraum ein steigender Gebrauch von SSRIs, ein Rückgang bei der Anwendung von TCAs sowie ein Trend hin zu längeren Behandlungszeiträumen beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass die Behandlung psychischer und Verhaltensstörungen im pädiatrischen Bereich zunehmend in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der jeweiligen Behandlungsleitlinien erfolgt. Der noch immer hohe Anteil von Minderjährigen mit nur einer einzelnen Verschreibung eines Antidepressivums, selbst bei Patienten mit einer diagnostizierten Depression, ist bemerkenswert und sollte in künftigen Studien genauer betrachtet werden. Der rückläufige, aber immer noch beachtliche Anteil von off-label Verschreibungen muss nicht zwingend als ein Hinweis auf eine unangemessene pharmakologische Versorgung von Kindern und Jugendlichen verstanden werden. Dies wird dadurch untermauert, dass Antidepressiva selten beim Vorliegen von Kontraindikationen verschrieben wurden und dass der off-label Gebrauch nicht mit einem höheren Risiko für schwerwiegende UAWs verbunden war als die on-label Anwendung. Der häufige off-label Gebrauch scheint eher auf fehlende Zulassungen von Antidepressiva im pädiatrischen Bereich zurückzuführen zu sein. Hierfür spricht der hohe Anteil von off-label Verschreibungen, die außerhalb des zugelassenen Altersbereichs eingesetzt wurden.

Weitere Studien, in denen geprüft wird, ob bestehende Zulassungen auf jüngere Altersgruppen ausgeweitet werden können, wären wünschenswert, um sicherzustellen, dass jungen Patienten nicht potenziell hilfreiche Therapien aufgrund des Zulassungsstatus vorenthalten werden. Um die Zahl der für Kinder und Jugendliche zugelassenen Medikamente zu erhöhen, müssen Pharmaunternehmen seit 2008 europaweit für jedes neu zuzulassende Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept bei der zuständigen Behörde vorgelegen. Dies betrifft allerdings nicht die bereits auf dem Markt erhältlichen Medikamente. Aus diesem Grund hat die Politik gleichzeitig die Möglichkeit geschaffen, die Zulassungen von für Erwachsene zugelassenen Arzneimitteln im Rahmen einer „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) auf

jüngere Altersgruppen und kindgerechte Darreichungsformen auszuweiten. Da für solche Zulassungsausweitungen weitere klinische Prüfungen von Seiten der Hersteller erforderlich sind, wurden Anreize für die pharmazeutischen Unternehmen in Form eines zehnjährigen Vermarktungsschutzes geschaffen. Bis Ende 2016 wurden jedoch lediglich die Zulassungen von drei Medikamenten im Rahmen einer PUMA erweitert [98]. Ein Antidepressivum fand sich darunter nicht.

Antipsychotika wurden überwiegend Minderjährigen mit diagnostizierter hyperkinetischer Störung verschrieben. Dies erklärt zwar den hohen Anteil von off-label Verschreibungen, weckt aber gleichzeitig Bedenken, da bislang weder die Wirksamkeit noch die Sicherheit der Antipsychotika-Anwendung in dieser Indikation nachgewiesen wurde. Ähnlich wie bei der Gruppe der Antidepressiva zeigen jedoch sowohl die Seltenheit von Verschreibungen, die trotz des Vorliegens von Kontraindikationen ausgestellt wurden, als auch die Tatsache, dass UAWs gleichermaßen selten bei on- und off-label Verschreibungen auftraten, dass ein off-label Gebrauch nicht auf eine unangemessene Behandlung hinweisen muss. Die häufige off-label Anwendung deutet viel mehr auf einen weiteren Bedarf an klinischen Studien hin, in denen Sicherheit und Wirksamkeit von Antipsychotika in der Therapie impulsiven und aggressiven Verhaltens bei Kindern und Jugendlichen mit hyperkinetischen Störungen untersucht werden. Solche Untersuchungen könnten zur Ausweitung bestehender Zulassungen und somit zu einem abnehmenden off-label Gebrauch führen.

Der hohe Anteil von jungen Patienten mit nur einer Verschreibung eines Antipsychotikums ist bemerkenswert. Die Gründe für und die Angemessenheit von diesen kurzen Behandlungszeiträumen sollten in zukünftigen Projekten genauer erforscht werden. Hierfür wären Primärdatenerhebungen hilfreich, in denen vornehmlich die verschreibenden Ärzte zu ihren Therapieentscheidungen befragt werden. Zusätzlich wäre es sinnvoll, Details in Bezug auf die Medikamenteneinnahme von den Patienten selbst (bzw. von deren Eltern) zu erfahren. So wäre es möglich, sowohl die Adhärenz als auch die Häufigkeit leichterer UAWs zu untersuchen. Außerdem könnten Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch identifiziert werden.

Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, sollte diese Arbeit zu allen Phasen einer evidenzbasierten Gesundheitsforschung beitragen (ausgenommen die Einführung konkreter Maßnahmen). Dieses Vorhaben konnte umgesetzt werden (Abbildung 4). So wurden in Kapitel 1 die Versorgungssituation mit Antidepressiva und Antipsychotika im pädiatrischen Bereich und die damit verbundenen Probleme beschrieben sowie die entsprechenden Forschungsfragen abgeleitet. Adäquate Methoden zur Beantwortung dieser Fragen wurden ausgewählt und in

Kapitel 2 dargestellt. Die erzeugte Evidenz wurde in vier wissenschaftlichen Publikationen aufbereitet, durch weitere Analysen und eine ausführlichere Diskussion im Rahmenpapier ergänzt und durch die Veröffentlichungen sowie Kongressbeiträge kommuniziert. Die Umsetzung konkreter Maßnahmen war im Rahmen dieses Projekts nicht vorgesehen und erscheint unter Berücksichtigung der Studienergebnisse auch nicht erforderlich. Die derzeitige Evidenzlage deutet nicht darauf hin, dass akuter Handlungsbedarf besteht, grundlegende Änderungen in der Versorgung junger Patienten mit Antidepressiva und Antipsychotika vorzunehmen. Aus den weiter oben beschriebenen Gründen sollte die Erzeugung weiterer Evidenz zum Einsatz verschiedener Psychopharmaka in unterschiedlichen Indikationen und Altersgruppen gefördert werden.

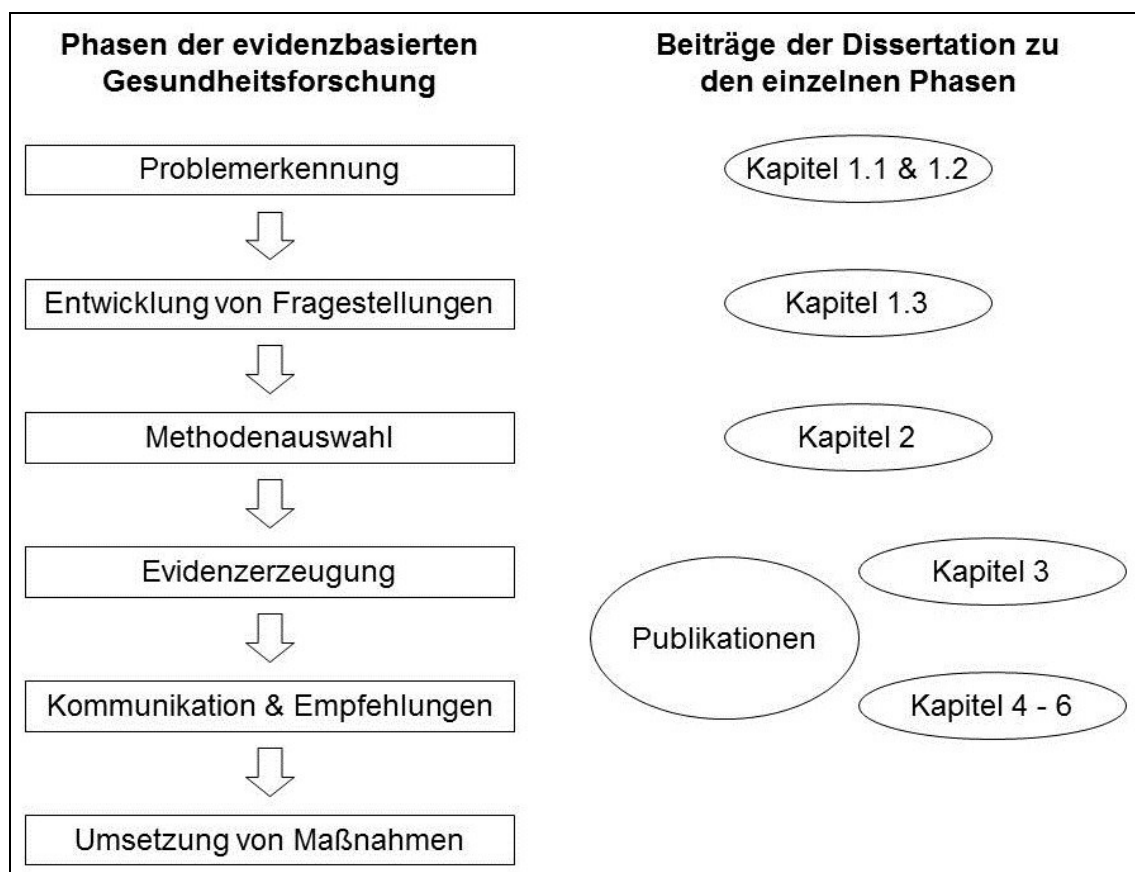


Abbildung 4: Prozess der evidenzbasierten Gesundheitsforschung (in Anlehnung an Gerhardus et al. 2010 [51]) und Beiträge der Dissertation

Literaturverzeichnis

1. Janzen RW, Ludwig WD. [Off-label therapy: current problems from the perspective of the Pharmaceutical Commission of the German Medical Profession]. *Z Rheumatol* 2012; 71:108-118. DOI: 10.1007/s00393-011-0901-8
2. Bücheler R, Schwoerer P, Gleiter CH. [Off-label prescribing of drugs for children]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2003; 46:467-476. DOI: 10.1007/s00103-003-0617-2
3. Buhles WC. Compassionate use: a story of ethics and science in the development of a new drug. *Perspect Biol Med* 2011; 54:304-315. DOI: 10.1353/pbm.2011.0027
4. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, Thuerlimann B, Cerny T. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:719-725. DOI: 10.1007/s00228-014-1662-5
5. Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:25-31. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0025
6. European Medicines Agency. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf. (Accessed 2017 May 04)
7. Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:670-673. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02445.x
8. Dulcan MK, Martini DR, Lake M. Child and adolescent psychiatry. Washington, London: American Psychiatric Publishing Inc.; 2003.
9. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88:965-968. DOI: 10.1111/j.1651-2227
10. Egual T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med* 2016; 176:55-63. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.6058
11. Steinhausen HC. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24:635-640. DOI: 10.1007/s00787-014-0631-y
12. Steinhausen HC, Bisgaard C. Nationwide time trends in dispensed prescriptions of psychotropic medication for children and adolescents in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129:221-231. DOI: 10.1111/acps.12155
13. Zoega H, Baldursson G, Hrafnkelsson B, Almarsdottir AB, Valdimarsdottir U, Halldorsson M. Psychotropic drug use among Icelandic children: a nationwide population-based study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19:757-764. DOI: 10.1089/cap.2009.0003
14. Preston JD, O'Neal JH, Talaga MC. Handbook of Clinical Psychopharmacology for Therapists. Oakland: New Harbinger Publications; 2013.
15. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E, Bender S, Engel RR, Schmidt LG. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug

- surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 Suppl 1:39-45. DOI: 10.1055/s-2004-815509
16. Jerrell JM, McIntyre RS. Cardiovascular and neurological adverse events associated with antidepressant treatment in children and adolescents. *J Child Neurol* 2009; 24:297-304. DOI: 10.1177/0883073808323523
 17. U.S. Food and Drug Administration. Worsening Depression and Suicidality in Patients Being Treated With Antidepressants. Available at: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Post-marketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161696.htm. (Accessed 2017 May 04)
 18. Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Trends in antidepressant prescriptions for children and adolescents in Germany from 2005 to 2012. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23:1268-1272. DOI: 10.1002/pds.3649
 19. Meng X, D'Arcy C, Tempier R. Long-term trend in pediatric antidepressant use, 1983-2007: a population-based study. *Can J Psychiatry* 2014; 59:89-97. DOI: 10.1177/070674371405900204
 20. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:848-856. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.81
 21. Lu CY, Zhang F, Lakoma MD, Madden JM, Rusinak D, Penfold RB, Simon G, Ahmedani BK, Clarke G, Hunkeler EM, et al. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *Bmj* 2014; 348:g3596. DOI: 10.1136/bmj.g3596
 22. Volkers AC, Heerdink ER, van Dijk L. Antidepressant use and off-label prescribing in children and adolescents in Dutch general practice (2001-2005). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:1054-1062. DOI: 10.1002/pds.1430
 23. Foulon V, Svala A, Koskinen H, Chen TF, Saastamoinen LK, Bell JS. Impact of regulatory safety warnings on the use of antidepressants among children and adolescents in Finland. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20:145-150. DOI: 10.1089/cap.2009.0040
 24. Clavenna A, Bonati M. Antidepressant prescriptions in paediatric outpatients in Europe. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 2007; 8:103-108. DOI: 10.1185/146300907X199911
 25. Dörks M, Langner I, Dittmann U, Timmer A, Garbe E. Antidepressant drug use and off-label prescribing in children and adolescents in Germany: results from a large population-based cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013; 22:511-518. DOI: 10.1007/s00787-013-0395-9
 26. Hoffmann F, Glaeske G, Petermann F, Bachmann CJ. Outpatient treatment in German adolescents with depression: an analysis of nationwide health insurance data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21:972-979. DOI: 10.1002/pds.3295
 27. Chen H, Reeves JH, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:972-982.
 28. Lee E, Teschemaker AR, Johann-Liang R, Bazemore G, Yoon M, Shim KS, Daniel M, Pittman J, Wutoh AK. Off-label prescribing patterns of antidepressants in children and adolescents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21:137-144. DOI: 10.1002/pds.2145

29. Clavenna A, Andretta M, Pilati P, Dusi M, Gangemi M, Gattoni MB, Lombardo G, Zoccante L, Mezzalana L, Bonati M. Antidepressant and antipsychotic use in an Italian pediatric population. *BMC Pediatr* 2011; 11:40. DOI: 10.1186/1471-2431-11-40
30. German Society of Child and Adolescent Psychiatry Psychosomatics and Psychotherapy. [Treatment of depressive disorders in children and adolescents. Evidence- and consensus-based guideline (S3)]. 2013. Available at: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-0431_S3_Depressive_St%C3%B6rungen_bei_Kindern_Jugendlichen_2013-07.pdf. (Accessed 2017 May 04)
31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in children and young people: Identification and management. Clinical guideline. 2005. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg28/resources/depression-in-children-and-young-people-identification-and-management-975332810437. (Accessed 2017 May 04)
32. American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1503-1526. DOI: 10.1097/chi.0b013e318145ae1c
33. Correll CU, Blader JC. Antipsychotic Use in Youth Without Psychosis: A Double-edged Sword. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:859-860. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0632
34. Ben Amor L. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data. *J Affect Disord* 2012; 138 Suppl:22-30. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.030
35. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beaith A, Vandermeer B, Dryden DM, Carrey N. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2012; 129:e771-784. DOI: 10.1542/peds.2011-2158
36. Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:629-635. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.04.008
37. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20:177-184. DOI: 10.1002/pds.2082
38. Olfson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Correll CU. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:1247-1256. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.647
39. Ronsley R, Scott D, Warburton WP, Hamdi RD, Louie DC, Davidson J, Panagiotopoulos C. A population-based study of antipsychotic prescription trends in children and adolescents in British Columbia, from 1996 to 2011. *Can J Psychiatry* 2013; 58:361-369. DOI: 10.1177/070674371305800608
40. Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Sareen J, Enns MW. Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. *Can J Psychiatry* 2012; 57:52-58. DOI: 10.1177/070674371205700109
41. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of Young People With Antipsychotic Medications in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:867-874. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0500
42. Pringsheim T, Lam D, Patten SB. The pharmacoepidemiology of antipsychotic

- medications for Canadian children and adolescents: 2005-2009. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21:537-543. DOI: 10.1089/cap.2010.0145
43. Schubert I, Lehmkuhl G. Increased antipsychotic prescribing to youths in Germany. *Psychiatr Serv* 2009; 60:269. DOI: 10.1176/appi.ps.60.2.269
 44. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111:25-34. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0025
 45. Abbas S, Ihle P, Adler J-B, Engel S, Günster C, Linder R, Lehmkuhl G, Schubert I. Psychopharmacological Prescriptions in Children and Adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl International* 2016; 113:396-403. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0396
 46. Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, Tournier M, Verger P. Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24:1181-1191. DOI: 10.1007/s00787-014-0668-y
 47. Rodday AM, Parsons SK, Correll CU, Robb AS, Zima BT, Saunders TS, Leslie LK. Child and adolescent psychiatrists' attitudes and practices prescribing second generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24:90-93. DOI: 10.1089/cap.2013.0133
 48. Baeza I, de la Serna E, Calvo-Escalona R, Morer A, Merchan-Naranjo J, Tapia C, Martinez-Cantarero MC, Andres P, Alda JA, Sanchez B, et al. Antipsychotic use in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34:613-619. DOI: 10.1097/jcp.0000000000000190
 49. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N, Bordet R, Rolland B. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des* 2015; 21:3280-3297. DOI: 10.2174/1381612821666150619092903
 50. Koelch M, Prestel A, Singer H, Keller F, Fegert JM, Schlack R, Hoelling H, Knopf H. Psychotropic medication in children and adolescents in Germany: prevalence, indications, and psychopathological patterns. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19:765-770. DOI: 10.1089/cap.2009.0018
 51. Gerhardus A, Breckenkamp J, Razum O, Schmacke N, Wenzel H. Evidence-based Public Health. Bern: Huber; 2010.
 52. Schink T, Garbe E. Assessment of the representativity of in-patient hospital diagnoses in the German Pharmacoepidemiological Research Database. *Gesundheitswesen* 2010; 72:P10. DOI: 10.1055/s-0030-1266518
 53. Schink T, Garbe E. Representativity of dispensations of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the German Pharmacoepidemiological Research Database. *Gesundheitswesen* 2010; 72:V111. DOI: 10.1055/s-0030-1266287
 54. Langholz B, Goldstein L. Risk Set Sampling in Epidemiologic Cohort Studies. *Statistical Science* 1996; 11:35-53.
 55. Hauner H, Moss A, Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Kanthak U, Kunze D, Stefan N, Teufel M, et al. [Obesity Prevention and Therapy]. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014; 9:149-154. DOI: 10.1055/s-0034-1385404
 56. Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 1998; 147:783-790.

57. German Society of Child and Adolescent Psychiatry Psychosomatics and Psychotherapy. [Guideline anxiety disorders (F41, F93.0)]. 2007. Available at: www.awmf.org/uploads/t-x_szeitleinien/028-022_S1_Angststoerungen_F41_F93.0_11-2006_11-2011.pdf. (Accessed 2017 May 04)
58. Papakostas GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 Suppl E1:e03. DOI: 10.4088/JCP.9058se1c.03gry
59. Clavenna A, Rossi E, Derosa M, Bonati M. Use of psychotropic medications in Italian children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2007; 166:339-347. DOI: 10.1007/s00431-006-0244-7
60. Hernandez JF, Mantel-Teeuwisse AK, van Thiel GJ, Belitser SV, Warmerdam J, de Valk V, Raaijmakers JA, Pieters T. A 10-year analysis of the effects of media coverage of regulatory warnings on antidepressant use in the Netherlands and UK. *PLoS One* 2012; 7:e45515. DOI: 10.1371/journal.pone.0045515
61. Katz LY, Kozyrskyj AL, Prior HJ, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. *Cmaj* 2008; 178:1005-1011. DOI: 10.1503/cmaj.071265
62. Olfson M, Marcus SC, Druss BG. Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:94-101. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.5
63. Dean AJ, Hendy A, McGuire T. Antidepressants in children and adolescents - changes in utilisation after safety warnings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:1048-1053. DOI: 10.1002/pds.1396
64. Wittchen HU, Jacobi F, Klose M, Ryl L. [Depressive disorders]. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2010. Available at: www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring-/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?__blob=publicationFile. (Accessed 2017 May 04)
65. Costello EJ, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47:1263-1271. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2006.0168-2.x
66. van Geffen EC, van Hulten R, Bouvy ML, Egberts AC, Heerdink ER. Characteristics and reasons associated with nonacceptance of selective serotonin-reuptake inhibitor treatment. *Ann Pharmacother* 2008; 42:218-225. DOI: 10.1345/aph.1K516
67. van Geffen EC, Gardarsdottir H, van Hulten R, van Dijk L, Egberts AC, Heerdink ER. Initiation of antidepressant therapy: do patients follow the GP's prescription? *Br J Gen Pract* 2009; 59:81-87. DOI: 10.3399/bjgp09X395067
68. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58:19-36. DOI: 10.1016/S0165-0327(99)00092-0
69. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 403:17-25. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2000.tb10944.x
70. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 Suppl 1:I102-116. DOI: 10.1007/s00787-004-1010-x

71. German Society of Child and Adolescent Psychiatry Psychosomatics and Psychotherapy. [Guideline hyperkinetic disorders (F90)]. 2007. Available at: www.awmf.org/uploads/tx-szleitlinien/028-0191_S1_Hyperkinetische_Stoerungen_ADHS_01.pdf. (Accessed 2017 May 04)
72. Cooper WO, Callahan ST, Shintani A, Fuchs DC, Shelton RC, Dudley JA, Graves AJ, Ray WA. Antidepressants and suicide attempts in children. *Pediatrics* 2014; 133:204-210. DOI: 10.1542/peds.2013-0923
73. Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Dormuth CR, Miller M, Mehta J, Lee JC, Wang PS. Comparative safety of antidepressant agents for children and adolescents regarding suicidal acts. *Pediatrics* 2010; 125:876-888. DOI: 10.1542/peds.2009-2317
74. Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *Bmj* 1995; 310:215-218.
75. Wijlaars LP, Nazareth I, Whitaker HJ, Evans SJ, Petersen I. Suicide-related events in young people following prescription of SSRIs and other antidepressants: a self-controlled case series analysis. *BMJ Open* 2013; 3:e003247. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003247
76. Qin B, Zhang Y, Zhou X, Cheng P, Liu Y, Chen J, Fu Y, Luo Q, Xie P. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther* 2014; 36:1087-1095. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.06.001
77. Üçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008; 7:58-62. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00154.x
78. Schlack R, Holling H, Kurth BM, Huss M. The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany. Initial results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50:827-835. DOI: 10.1007/s00103-007-0246-2
79. Lindemann C, Langner I, Kraut AA, Banaschewski T, Schäd-Hansjosten T, Petermann U, Petermann F, Schreyer-Mehlhop I, Garbe E, Mikolajczyk RT. Age-specific prevalence, incidence of new diagnoses, and drug treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22:307-314. DOI: 10.1089/cap.2011.0064
80. Krause L, Kuntz B, Lampert T, Kamtsiuris P. KiGGS Welle 1 – Landesmodul Thüringen. 2016. Available at: www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_welle1_Landesmodul_Thueringen.pdf?__blob=publicationFile. (Accessed 2017 May 17)
81. Grobe TG, Bitzer EM, Schwartz FW. BARMER GEK Arztreport 2013. 2013. Available at: <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2013/130129-Arztreport-2013/PDF-Arztreport-2013.pdf>. (Accessed 2017 May 04)
82. Kalverdijs LJ, Tobi H, van den Berg PB, Buiskool J, Wagenaar L, Minderaa RB, de Jong-van den Berg LT. Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv* 2008; 59:554-560. DOI: 10.1176/appi.ps.59.5.554
83. Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong IC. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2008; 121:1002-1009. DOI: 10.1542/peds.2007-2008
84. Linton D, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. Antipsychotic and psychostimulant drug

- combination therapy in attention deficit/hyperactivity and disruptive behavior disorders: a systematic review of efficacy and tolerability. *Curr Psychiatry Rep* 2013; 15:355. DOI: 10.1007/s11920-013-0355-6
85. Bachmann CJ, Roessner V, Glaeske G, Hoffmann F. Trends in psychopharmacologic treatment of tic disorders in children and adolescents in Germany. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24:199-207. DOI: 10.1007/s00787-014-0563-6
 86. Hitosugi M, Tsukada C, Yamauchi S, Nagai T. A case of fatal risperidone poisoning alerts physicians. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34:268-269. DOI: 10.1097/jcp.0000000000000048
 87. Toepfner N, Wohlfarth A, Naue J, Auwarter V, Berner R, Hermanns-Clausen M. Accidental clozapine intoxication in a toddler: clinical and pharmacokinetic lessons learnt. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38:165-168. DOI: 10.1111/jcpt.12022
 88. Minns AB, Clark RF. Toxicology and overdose of atypical antipsychotics. *J Emerg Med* 2012; 43:906-913. DOI: 10.1016/j.jemermed.2012.03.002
 89. Isbister GK, Balit CR, Kilham HA. Antipsychotic poisoning in young children: a systematic review. *Drug Saf* 2005; 28:1029-1044. DOI: 10.2165/00002018-200528110-00004
 90. Meli M, Rauber-Luthy C, Hoffmann-Walbeck P, Reinecke HJ, Prasa D, Stedtler U, Farber E, Genser D, Kupferschmidt H, Kullak-Ublick GA, et al. Atypical antipsychotic poisoning in young children: a multicentre analysis of poisons centres data. *Eur J Pediatr* 2014; 173:743-750. DOI: 10.1007/s00431-013-2241-y
 91. Gajre MP, Jain D, Jadhav A. Accidental haloperidol poisoning in children. *Indian J Pharmacol* 2012; 44:803-804. DOI: 10.4103/0253-7613.103307
 92. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005; 58:323-337. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.012
 93. Hoffmann F, Pfannkuche MS, Glaeske G. Validity of information relevant to research in routine medication claims data from 2000 to 2006. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133:945-949. DOI: 10.1055/s-2008-1075671
 94. Hall GC. Validation of death and suicide recording on the THIN UK primary care database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:120-131. DOI: 10.1002/pds.1686
 95. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 2011. Available at: www.gbe-bund.de. (Accessed 2017 May 25)
 96. Giersiepen K, Brünings-Kuppe C, Lehmann C. [The Bremen mortality index]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2004; 47:451-456. DOI: 10.1007/s00103-004-0820-9
 97. Ohlmeier C, Langner I, Garbe E, Riedel O. Validating mortality in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) against a mortality registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25:778-784. DOI: 10.1002/pds.4005
 98. Müller C. [EMA passes third PUMA approval]. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2016. Available at: www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/10/06/ema-erteilt-dritte-puma-zulassung. (Accessed 2017 May 17)

Anhang 1: Publikationen (Abstracts)

Anhang 1a

Pharmacoepidemiology & Drug Safety 2017; 26(2):170-9. DOI: 10.1002/pds.4138

Outpatient antidepressant drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011

Schröder C¹, Dörks M², Kollhorst B³, Blenk T¹, Dittmann RW⁴, Garbe E¹, Riedel O¹

¹ Department of Clinical Epidemiology, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS, Bremen, Germany

² Department of Health Services Research, Carl von Ossietzky University Oldenburg, Oldenburg, Germany

³ Department of Biometry and Data Management, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS, Bremen, Germany

⁴ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Abstract

Purpose: Recent studies on the utilization of antidepressant drugs in minors are scarce, methodologically limited, and do not factor in off-label use sufficiently. Beyond that, little is known about the short treatment durations that have been observed for many young antidepressant users. The present study examined antidepressant use in pediatric patients aged 0 to 17 years over time, investigated changes regarding the prescribed drugs, analyzed underlying diagnoses, and assessed the rate of off-label use.

Methods: We used claims data of roughly two million individuals to calculate annual prevalence and incidence rates of antidepressant prescriptions for the years 2004 to 2011. Analyses were stratified by age, sex, and drug type. For antidepressant users, numbers of prescriptions, frequencies of disorders/diseases, and specialties of the prescribing physicians were examined. The share of off-label prescriptions was calculated for each year.

Results: The prescription prevalence of antidepressants ranged between 1.7 and 2.1 per 1000 minors. The use of tricyclic antidepressants decreased from 0.9 to 0.6 prescriptions per 1000 minors, while the use of selective serotonin reuptake inhibitors increased from 0.5 to 1.1. Of the patients with an antidepressant prescription, 46.4% only received one prescription. Depression was by far the most frequent diagnosis among all antidepressant users as well as among subjects with only one prescription. In 2011, 36.3% of all prescriptions were off-label.

Conclusions: The high proportion of single prescriptions, even in patients with a diagnosed depression, and the high rate of off-label use are particularly noteworthy and should be further investigated in future studies.

Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

Anhang 1b

Pharmacoepidemiology & Drug Safety 2017; 26(11):1395-402. DOI: 10.1002/pds.4289

Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011

Schröder C¹, Dörks M², Kollhorst B³, Blenk T¹, Dittmann RW⁴, Garbe E¹, Riedel O¹

¹ Department of Clinical Epidemiology, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS, Bremen, Germany

² Department of Health Services Research, Carl von Ossietzky University Oldenburg, Oldenburg, Germany

³ Department of Biometry and Data Management, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS, Bremen, Germany

⁴ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Abstract

Purpose: So far, only little is known about antidepressant off-label use in pediatric patients. This is the first study examining the prevalence and the risks of off-label antidepressant prescriptions in minors over time in Germany and analyzing patterns regarding age, sex, drug class, and type of off-label use.

Methods: We used claims data of about two million individuals (<18 y) to calculate the share of off-label antidepressant prescriptions for the years 2004 to 2011, stratified by age, sex, and drug class. Off-label prescriptions were analyzed regarding underlying diagnoses, the prescribing doctor's specialty, and the type of off-label use. Incidence rates of adverse events were calculated for off and on-label use, and the risk of suicidal events associated with off- or on-label use was examined in a nested case-control study.

Results: The prevalence of off-label prescriptions decreased from 58.0 to 40.9%. Selective serotonin reuptake inhibitors were more frequently prescribed off-label than tricyclic

antidepressants (37.7 vs. 17.5% in 2011). The most common type of off-label use was off-label use by age, followed by off-label use by indication, and off-label use by contraindication. Adverse events were rare with no significant differences between on- and off-label use.

Conclusions: Although off-label antidepressant use in minors decreased over time, it is still common. However, this rather indicates a lack of approved drugs for the treatment of depression in this population than inappropriate medical treatment. This is supported by the fact that off-label use was not associated with a higher risk of adverse events than on-label use.

Copyright © 2017 John Wiley & Sons, Ltd.

Anhang 1c

European Child & Adolescent Psychiatry 2017; 26(4):413-20. DOI: 10.1007/s00787-016-0905-7

Outpatient antipsychotic drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011

Schröder C¹, Dörks M², Kollhorst B³, Blenk T¹, Dittmann RW⁴, Garbe E¹, Riedel O¹

¹ Department of Clinical Epidemiology, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS, Bremen, Germany

² Department of Health Services Research, Carl von Ossietzky University Oldenburg, Oldenburg, Germany

³ Department of Biometry and Data Management, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS, Bremen, Germany

⁴ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Abstract

Studies from different countries showed increasing use of antipsychotics in pediatric patients. However, these studies were methodologically limited and could not assess underlying diagnoses and off-label use sufficiently. This is the first study to examine antipsychotic prescriptions in a representative sample of minors over a long period, looking at changes regarding substances and drug classes, underlying diagnoses, and the rate of off-label use. Claims data of about two million pediatric subjects were used to calculate annual prevalences and incidence rates of antipsychotic prescriptions for the years 2004–2011. Analyses were stratified by sex, age, and drug type. Numbers of prescriptions, frequencies of diseases/disorders, the prescribing physicians' specialties, and the share of off-label prescriptions were examined. During the study period, the prevalence of antipsychotic prescriptions ranged between 2.0 and 2.6 per 1000 minors. Antipsychotic prescriptions in

children younger than 6 years decreased from 2.42 per 1000 subjects in 2004 to 0.48 in 2011. Among antipsychotic users, 47.0 % had only one prescription and hyperkinetic disorder was, by far, the most frequent diagnosis. The annual share of off-label prescriptions varied between 61.0 and 69.5 %. Antipsychotics were mainly prescribed to manage aggressive and impulsive behaviors in hyperkinetic disorder patients. This explains the high share of off-label prescriptions but raises concerns, since efficacy and safety of antipsychotics in this indication have not been sufficiently investigated. The decreasing antipsychotic use in younger children and the high proportion of antipsychotic users with one-time prescriptions are striking and should be further investigated in the future.

Copyright © 2016 Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Anhang 1d

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2017; 27(9):806-13. DOI: 10.1089/cap.2016.0202

Extent and risks of antipsychotic off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011

Schröder C¹, Dörks M², Kollhorst B³, Blenk T¹, Dittmann RW⁴, Garbe E¹, Riedel O¹

¹ Department of Clinical Epidemiology, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS, Bremen, Germany

² Department of Health Services Research, Carl von Ossietzky University Oldenburg, Oldenburg, Germany

³ Department of Biometry and Data Management, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS, Bremen, Germany

⁴ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Abstract

Objective: Only little is known about antipsychotic (AP) off-label use (OLU) in pediatric populations. It was the aim of this study to examine the frequency as well as the risks of off-label AP use in underaged patients.

Methods: To calculate the frequency of off-label AP prescriptions for the years 2004–2011, we used claims data of more than two million minors aged 0–17 years. Off-label prescriptions were analyzed with regard to type of OLU, physician specialty, and underlying diagnoses. Incidence rates of selected adverse events were calculated for on-label as well as for OLU. The risk of poisoning associated with on- or OLU was assessed in a nested case-control study.

Results: The annual share of pediatric AP users with off-label prescriptions varied between 52.3% and 71.1%. OLU by indication (42.8%–66.5%) was the most common type of OLU. Of the subjects with OLU by indication, 52.5% had a diagnosis of hyperkinetic disorder.

Adverse events were scarce (incidence rates between 0.8 and 8.6 per 10,000 person-years), and no significant difference was observed between on- and OLU.

Conclusion: Because of their frequent use in hyperkinetic disorder patients, APs are commonly prescribed off-label for minors. Since OLU by contraindication was rare and the risk of the adverse events under study was similarly small for on- and OLU, this is not necessarily an indication for inappropriate treatment. It rather indicates that further randomized studies are needed to examine efficacy and safety of pediatric AP use in this indication.

Copyright © 2017 Mary Ann Liebert, Inc.

Anhang 2: Tabellen

Tabelle 1: Struktur der „German Pharmacoepidemiological Research Database“ (GePaRD) und der „Central Pharmaceutical Reference Database“ (CPR)

GePaRD				CPR
Stammdaten	Stationäre Daten	Ambulante Daten	Ambulante Verschreibungen	Pharmazeutische Informationen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pseudonymisierte Identifikationsnr. ▪ Geburtsjahr ▪ Geschlecht ▪ Code der Krankenkasse ▪ Wohnregion ▪ Nationalität (deutsch / sonstige) ▪ Versicherungszeit (Anfang / Ende) ▪ Grund für Versicherungsende (z. B. Tod) ▪ Tätigkeitsschlüssel ▪ Versicherungsstatus (Hauptversicherter / Ehepartner / Kind) ▪ Familienidentifikationsnr. ▪ Teilnahme an Disease Management Programmen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pseudonymisierte Identifikationsnr. ▪ Identifikationsnr. des Krankenhauses ▪ Datum der Aufnahme und Entlassung ▪ Aufnahmediagnosen ▪ Aufnahmegrund ▪ Entlassungsdiagnosen ▪ Sekundäre und Nebendiagnosen ▪ Diagnostische und chirurgische Prozeduren ▪ Entlassungsgrund (inkl. Tod) ▪ Tag der Niederkunft ▪ Gewicht des Kindes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pseudonymisierte Identifikationsnr. ▪ Identifikationsnr. des Arztes ▪ Facharztrichtung ▪ Diagnosen (vierteljährlich) ▪ Art und Datum diagnostischer Prozeduren und Behandlungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pseudonymisierte Identifikationsnr. ▪ Pharmazentralnr. (PZN) ▪ Identifikationsnr. der abgebenden Apotheke ▪ Datum der Verschreibung ▪ Datum der Apothekenabgabe ▪ Identifikationsnr. des Arztes ▪ Facharztrichtung ▪ Verschriebene Menge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pharmazentralnr. (PZN) ▪ Name des Medikaments ▪ Marke ▪ Hersteller ▪ Packungsgröße ▪ Wirkstoffstärke ▪ Definierte Tagesdosis (DDD) ▪ Pharmazeutische Zusammensetzung ▪ Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer (ATC) Code

Tabelle 2: Liste der untersuchten Antidepressiva und Einteilung in Wirkstoffgruppen

ATC Code	Wirkstoff	ATC Code	Wirkstoff
N06AA01	Desipramin (TCA)	N06AF03	Phenelzin (MAOI)
N06AA02	Imipramin (TCA)	N06AF04	Tranlylcypromin (MAOI)
N06AA03	Imipraminoxid (TCA)	N06AF05	Iproniazid (MAOI)
N06AA04	Clomipramin (TCA)	N06AF06	Iproclozid (MAOI)
N06AA05	Opipramol (TCA)	N06AG02	Moclobemid (MAOI)
N06AA06	Trimipramin (TCA)	N06AG03	Toloxaton (MAOI)
N06AA07	Lofepramin (TCA)	N06AH01	Hypericum (Andere)
N06AA08	Dibenzepin (TCA)	N06AH10	Verschiedene (Andere)
N06AA09	Amitriptylin (TCA)	N06AP01	Hypericum (Andere)
N06AA10	Nortriptylin (TCA)	N06AP51	Hypericum, Komb. (Andere)
N06AA11	Protriptylin (TCA)	N06AX01	Oxitriptan (Andere)
N06AA12	Doxepin (TCA)	N06AX02	Tryptophan (Andere)
N06AA13	Iprindol (TCA)	N06AX03	Mianserin (TCA)
N06AA14	Melitracen (TCA)	N06AX04	Nomifensin (Andere)
N06AA15	Butriptylin (TCA)	N06AX05	Trazodon (Andere)
N06AA16	Dosulepin (TCA)	N06AX06	Nefazodon (Andere)
N06AA17	Amoxapin (TCA)	N06AX07	Minaprin (Andere)
N06AA18	Dimetacrin (TCA)	N06AX08	Bifemelan (Andere)
N06AA19	Amineptin (TCA)	N06AX09	Viloxazin (NARI)
N06AA20	Noxiptilin (TCA)	N06AX10	Oxaflozan (Andere)
N06AA21	Maprotilin (TCA)	N06AX11	Mirtazapin (Andere)
N06AA23	Quinupramin (TCA)	N06AX12	Bupropion (Andere)
N06AA25	Amitriptylinoxid (TCA)	N06AX13	Medifoxamin (Andere)
N06AB02	Zimeldin (SSRI)	N06AX14	Tianeptin (Andere)
N06AB03	Fluoxetin (SSRI)	N06AX15	Pivagabin (Andere)
N06AB04	Citalopram (SSRI)	N06AX16	Venlafaxin (SSRI)
N06AB05	Paroxetin (SSRI)	N06AX17	Milnacipran (Andere)
N06AB06	Sertralin (SSRI)	N06AX18	Reboxetin (NARI)
N06AB07	Alaproclat (SSRI)	N06AX19	Gepiron (Andere)
N06AB08	Fluvoxamin (SSRI)	N06AX21	Duloxetin (SSNRI)
N06AB09	Etoferidon (SSRI)	N06AX22	Agomelatin (Andere)
N06AB10	Escitalopram (SSRI)	N06AX23	Desvenlafaxin (SSNRI)
N06AF01	Isocarboxazid (MAOI)	N06AX24	Pipofezin (Andere)
N06AF02	Nialamid (MAOI)		

Abkürzungen: ATC Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; Komb.=Kombinationen; MAOI=Monoamine Oxidase Inhibitor; NARI=NorAdrenaline-Reuptake-Inhibitor; SSNRI=Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor; SSRI=Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; TCA=Tricyclic Antidepressant

Tabelle 3: Liste der untersuchten Antipsychotika und Einteilung in Wirkstoffgruppen

ATC Code	Wirkstoff	ATC Code	Wirkstoff
N05AA01	Chlorpromazin (T)	N05AE04	Ziprasidon (A)
N05AA02	Levomepromazin (T)	N05AF01	Flupentixol (T)
N05AA03	Promazin (T)	N05AF02	Clopentixol (T)
N05AA04	Acepromazin (T)	N05AF03	Chlorprothixen (T)
N05AA05	Triflupromazin (T)	N05AF04	Tiotixen (T)
N05AA06	Cyamemazin (T)	N05AF05	Zuclopenthixol (T)
N05AA07	Chlorproethazin (T)	N05AG01	Fluspirilen (T)
N05AB01	Dixyrazin (T)	N05AG02	Pimozid (T)
N05AB02	Fluphenazin (T)	N05AG03	Penfluridol (T)
N05AB03	Perphenazin (T)	N05AH01	Loxapin (A)
N05AB04	Prochlorperazin (T)	N05AH02	Clozapin (A)
N05AB05	Thiopropazat (T)	N05AH03	Olanzapin (A)
N05AB06	Trifluoperazin (T)	N05AH04	Quetiapin (A)
N05AB07	Acetophenazin (T)	N05AH05	Asenapin (A)
N05AB08	Thiopropazin (T)	N05AH06	Clotiapin (A)
N05AB09	Butaperazin (T)	N05AL01	Sulpirid (A)
N05AB10	Perazin (T)	N05AL02	Sultoprid (A)
N05AB13	Metofenazat (T)	N05AL03	Tiaprid (A)
N05AC01	Periciazin (T)	N05AL04	Remoxiprid (A)
N05AC02	Thioridazin (T)	N05AL05	Amisulprid (A)
N05AC03	Mesoridazin (T)	N05AL06	Veraliprid (A)
N05AC04	Pipotiazin (T)	N05AL07	Levosulpirid (A)
N05AD01	Haloperidol (T)	N05AX07	Prothipendyl (T)
N05AD02	Trifluoperidol (T)	N05AX08	Risperidon (A)
N05AD03	Melperon (T)	N05AX10	Mosapramin (A)
N05AD04	Moperon (T)	N05AX11	Zotepin (A)
N05AD05	Pipamperon (T)	N05AX12	Aripiprazol (A)
N05AD06	Bromperidol (T)	N05AX13	Paliperidon (A)
N05AD07	Benperidol (T)	N05AX15	Reserpin (T)
N05AD08	Droperidol (T)	N05CM22	Promethazin (T)
N05AD09	Fluanison (T)	N05CX13	Promethazin, Komb. (T)
N05AE01	Oxypertin (A)	R06AD02	Promethazin (T)
N05AE02	Molindon (T)	R06AD52	Promethazin, Komb. (T)
N05AE03	Sertindol (A)	V03AB05	Prednisolon & Promethazin (T)

Abkürzungen: A=Atypisches Antipsychotikum; ATC Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; Komb.=Kombinationen; T=Typisches Antipsychotikum

Tabelle 4: Häufigste Diagnosen in der Studienpopulation in 2004 und 2011 (berücksichtigt wurden alle in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Komorbiditäten im jeweiligen Jahr)

2004 (N=1.993.994)		2011 (N=2.090.135)	
Diagnose (ICD-10 Code)	n (%)	Diagnose (ICD-10 Code)	n (%)
Kopfschmerz & Migräne (G43, G44, R51)	135.505 (6,8)	Entwicklungsstörung des Sprechens (F80)	170.071 (8,1)
Entwicklungsstörung des Sprechens (F80)	131.946 (6,6)	Kopfschmerz & Migräne (G43, G44, R51)	130.510 (6,2)
Ruhelosigkeit & Erregung (F43, R45.0, R45.1, R45.4, R46.3)	63.671 (3,2)	Hyperkinetische Störung (F90)	83.512 (4,0)
Andere Verhaltens- und emotionale Störung (F98)	62.442 (3,1)	Ruhelosigkeit & Erregung (F43, R45.0, R45.1, R45.4, R46.3)	71.655 (3,4)
Entwicklungsstörung der motorischen Funktionen (F82)	55.616 (2,8)	Andere Verhaltens- und emotionale Störung (F98)	70.722 (3,4)
Hyperkinetische Störung (F90)	52.338 (2,6)	Entwicklungsstörung der motorischen Funktionen (F82)	66.780 (3,2)
Andere desintegrative Störung des Kindesalters (F89)	39.475 (2,0)	Emotionale Störung des Kindesalters (F93)	45.818 (2,2)
Schlafstörung (F51, G47)	38.708 (1,9)	Somatoforme Störung (F45)	39.524 (1,9)
Somatoforme Störung (F45)	34.580 (1,7)	Schlafstörung (F51, G47)	37.659 (1,8)
Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten (F81)	29.782 (1,5)	Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten (F81)	36.150 (1,7)

Abkürzung: ICD-10=International Classification of Diseases, 10th Version

Tabelle 5: Charakteristika der Patienten mit suizidalem Ereignis und der Kontrollpersonen in der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie

	Fälle N=145	Kontrollen N=725
Jungen	28 (17,9%)	130 (17,9%)
Mädchen	119 (82,1%)	595 (82,1%)
Alter bei Kohorteneintritt (Jahre):		
<1	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1-2	0 (0,0%)	0 (0,0%)
3-5	0 (0,0%)	0 (0,0%)
6-11	1 (0,7%)	5 (0,7%)
12-14	21 (14,5%)	105 (14,5%)
15-17	123 (84,8%)	615 (84,8%)
Mittelwert (SD)	15,8 (1,5)	15,8 (1,6)
Minimum	6	6
Median	16	16
Maximum	17	17
Zeit bis zum Ereignis/Kohortenaustritt (Tage)		
Mittelwert (SD)	273 (117)	273 (117)
Minimum	2	2
Median	161	161
Maximum	2.364	2.364

Abkürzung: SD=Standardabweichung

Tabelle 6: Risiko für suizidale Ereignisse bei Minderjährigen mit Antidepressiva-Verschreibungen im Zeitraum von 2004 bis 2011 (Sensitivitätsanalyse mit erweiterten Zeitfenstern für die Einteilung des Medikamentengebrauchs)

	Fälle N=145 n (%)	Kontrollen N=725 n (%)	Unadjustierte Odds Ratio	Adjustierte Odds Ratio^a	95% KI
Current on-label use	52 (35,9)	152 (21,0)	1	1	-
Current off-label use ^b	39 (26,9)	172 (23,7)	0,57	0,71	0,41 - 1,22
Current off-/on-label use ^b	5 (3,4)	17 (2,3)	0,63	1,00	0,30 - 3,33
Recent use ^b	10 (6,9)	83 (11,4)	0,31	0,51	0,21 - 1,23
Past use ^b	39 (26,9)	301 (41,5)	0,26	0,55	0,30 - 1,02
Frühere Diagnose/früherer Gebrauch^c					
Suizidales Ereignis	24 (26,6)	16 (2,2)	8,23	7,61	3,53 - 16,38
Schizophrenie/wahnhafte Störung	90 (62,1)	260 (35,9)	2,94	2,38	1,54 - 3,69
Essstörung	20 (13,8)	51 (7,0)	2,02	2,60	1,38 - 4,90
Andere Entwicklungsstörung	20 (13,8)	18 (2,5)	7,16	7,20	3,04 - 17,05
Andere psychische Störung	48 (33,1)	135 (18,6)	2,30	2,56	1,55 - 4,22
Neurologische Störung	34 (23,4)	107 (14,8)	1,75	1,80	1,06 - 3,05
Psychostimulanzien	5 (3,4)	72 (9,9)	0,33	0,30	0,10 - 0,88

^a Adjustiert für alle in der Tabelle dargestellten Kovariaten

^b Referenzgruppe=Current on-label use

^c Während der 6-monatigen Baseline-Periode vor der ersten Antidepressiva-Verschreibung
Abkürzung: KI=Konfidenzintervall

Tabelle 7: Verschriebene Antidepressiva am Tag des Kohorteneintritts (erste Verschreibung eines Antidepressivums) bei Minderjährigen mit suizidalem Ereignis

	Fälle N=145 n (%)	Kontrollen N=725 n (%)
Current off-label use	38 (26,2)	168 (23,2)
TCAs	3 (7,9)	18 (10,7)
Opipramol	0 (0,0)	10 (6,0)
Trimipramin	2 (5,3)	0 (0,0)
Doxepin	1 (2,6)	8 (4,8)
Amitriptylin	0 (0,0)	1 (0,6)
Clomipramin	0 (0,0)	1 (0,6)
Imipramin	0 (0,0)	1 (0,6)
SSRIs	23 (60,5)	100 (59,9)
Citalopram	10 (26,3)	54 (32,1)
Sertralin	7 (18,4)	12 (7,1)
Escitalopram	3 (7,9)	11 (6,5)
Fluoxetin	3 (7,9)	18 (10,7)
Paroxetin	0 (0,0)	5 (3,0)
SSNRIs	3 (7,9)	1 (0,6)
Duloxetin	2 (5,3)	0 (0,0)
Venlafaxin	1 (2,6)	1 (0,6)
Andere Antidepressiva	10 (26,3)	51 (30,4)
Mirtazapin	8 (21,1)	6 (3,6)
Hypericum	2 (5,3)	45 (26,8)
Current on-label use	50 (34,5)	137 (18,9)
TCAs	11 (22,0)	59 (43,1)
Doxepin	4 (8,0)	21 (15,3)
Clomipramin	0 (0,0)	18 (13,1)
Opipramol	4 (8,0)	9 (6,6)
Amitriptylin	0 (0,0)	9 (6,6)
Imipramin	2 (4,0)	2 (1,5)
Trimipramin	1 (2,0)	0 (0,0)
SSRIs	37 (74,0)	41 (29,9)
Fluoxetin	32 (64,0)	20 (14,6)
Fluvoxamin	4 (8,0)	1 (0,7)
Paroxetin	0 (0,0)	18 (13,1)
Sertralin	2 (4,0)	2 (1,5)
Andere Antidepressiva	5 (10,0)	38 (27,7)
Hypericum	5 (10,0)	38 (27,7)
Current off- and on-label use	4 (2,8)	16 (2,2)
TCAs	2 (50,0)	8 (50,0)
Doxepin	2 (50,0)	0 (0,0)
Amitriptylin	1 (25,0)	8 (50,0)
SSRIs	2 (50,0)	4 (25,0)
Escitalopram	0 (0,0)	1 (6,3)
Fluoxetin	2 (50,0)	1 (6,3)
Paroxetin	1 (25,0)	3 (18,8)
Andere Antidepressiva	1 (25,0)	12 (75,0)
Mirtazapin	1 (25,0)	0 (0,0)
Hypericum	0 (0,0)	12 (75,0)

Eine Person kann zu mehr als einer Zeile beitragen.

Abkürzungen: SSNRI=Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor; SSRI=Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; TCA=Tricyclic Antidepressant

Tabelle 8: Risiko für suizidale Ereignisse bei Minderjährigen mit Antidepressiva-Verschreibungen im Zeitraum von 2004 bis 2011 – Analyse potenzieller Confounder (Darstellung beschränkt sich auf statistisch signifikante Kovariaten)

	Fälle N=145 n (%)	Kontrollen N=725 n (%)	Unadjustierte Odds Ratio	95% KI
Frühere Diagnose/früherer Gebrauch ^a				
Suizidales Ereignis	24 (26,6)	16 (2,2)	8,23	4,25 - 15,94
Alkohol-/Drogenmissbrauch	10 (6,9)	19 (2,6)	2,80	1,26 - 6,22
Schizophrenie/wahnhafte Störung	90 (62,1)	260 (35,9)	2,94	2,02 - 4,27
Affektive Störung	93 (64,1)	290 (40,0)	2,63	1,82 - 3,82
Essstörung	20 (13,8)	51 (7,0)	2,02	1,19 - 3,44
Störung der sexuellen Entwicklung	4 (2,8)	5 (0,7)	4,00	1,07 - 14,90
Hyperkinetische Störung	54 (37,2)	195 (26,9)	1,58	1,09 - 2,27
Intelligenzstörung	3 (2,1)	2 (0,3)	7,50	1,25 - 44,88
Andere Entwicklungsstörung	20 (13,8)	18 (2,5)	7,16	3,47 - 14,78
Andere psychische Störung	48 (33,1)	135 (18,6)	2,30	1,51 - 3,49
Andere neurologische Störung	34 (23,4)	107 (14,8)	1,75	1,14 - 2,70
Psychostimulanzien	5 (3,4)	72 (9,9)	0,33	0,13 - 0,84

^a Während der 6-monatigen Baseline-Periode vor der ersten Antidepressiva-Verschreibung
Abkürzung: KI=Konfidenzintervall

Tabelle 9: Charakteristika der Patienten mit Vergiftungsdiagnose und der Kontrollpersonen in der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie

	Fälle N=52	Kontrollen N=260
Jungen	26 (50,0%)	130 (50,0%)
Mädchen	26 (50,0%)	130 (50,0%)
Alter bei Kohorteneintritt (Jahre):		
<1	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1-2	0 (0,0%)	0 (0,0%)
3-5	0 (0,0%)	0 (0,0%)
6-11	11 (21,2%)	55 (21,2%)
12-14	8 (15,4%)	40 (15,4%)
15-17	33 (63,5%)	165 (63,5%)
Mittelwert (SD)	14,6 (3,2)	14,3 (3,0)
Minimum	7	6
Median	16	15
Maximum	17	17
Zeit bis zum Ereignis/Kohortenaustritt (Tage)		
Mittelwert (SD)	425 (284)	425 (283)
Minimum	2	2
Median	212	212
Maximum	1.900	1.900

Abkürzung: SD=Standardabweichung

Tabelle 10: Risiko für Vergiftungen bei Minderjährigen mit Antipsychotika-Verschreibungen im Zeitraum von 2004 bis 2011 (Sensitivitätsanalyse mit erweiterten Zeitfenstern für die Einteilung des Medikamentengebrauchs)

	Fälle N=52 n (%)	Kontrollen N=260 n (%)	Unadjustierte Odds Ratio	Adjustierte Odds Ratio^a	95% KI
Current on-label use	7 (13,5)	47 (18,1)	1	1	-
Current off-label use ^b	26 (50,0)	75 (28,8)	2,33	2,66	0,82 - 8,59
Current off-/on-label use ^b	4 (7,7)	4 (1,5)	5,29	7,25	0,79 - 66,24
Recent use ^b	5 (9,6)	20 (7,7)	1,60	1,40	0,28 - 7,09
Past use ^b	10 (19,2)	114 (43,8)	0,33	0,28	0,06 - 1,23
Frühere Diagnose/früherer Gebrauch^c					
Intelligenzminderung	4 (7,7)	42 (16,2)	0,45	0,19	0,05 - 0,68
Andere psychische Störung	31 (59,6)	116 (44,6)	1,83	3,05	1,38 - 6,71
Antidepressiva	7 (13,5)	8 (3,1)	5,11	5,79	1,55 - 21,62
Anxiolytika	1 (1,9)	1 (0,4)	5,00	19,50	1,06 - 358,55
Psychostimulanzen	5 (9,6)	70 (26,9)	0,25	0,17	0,05 - 0,53

^a Adjustiert für alle in der Tabelle dargestellten Kovariaten

^b Referenzgruppe=Current on-label use

^c Während der 6-monatigen Baseline-Periode vor der ersten Antipsychotika-Verschreibung
Abkürzung: KI=Konfidenzintervall

Tabelle 11: Verschriebene Antipsychotika am Tag des Kohorteneintritts (erste Verschreibung eines Antipsychotikums) bei Minderjährigen mit Vergiftungsdiagnose

	Fälle N=52 n (%)	Kontrollen N=260 n (%)
Current off-label use	22 (42,3)	72 (27,7)
Typische Antipsychotika	12 (54,5)	14 (19,4)
Chlorprothixen	6 (27,3)	4 (5,6)
Promethazin	3 (13,6)	6 (8,3)
Pipamperon	2 (9,1)	4 (5,6)
Levomepromazin	1 (4,5)	0 (0,0)
Atypische Antipsychotika	12 (54,5)	58 (80,6)
Risperidon	4 (18,2)	24 (33,3)
Tiaprid	0 (0,0)	16 (22,2)
Olanzapin	3 (13,6)	5 (6,9)
Quetiapin	3 (13,6)	11 (15,3)
Amisulprid	1 (4,5)	2 (2,8)
Ziprasidon	1 (4,5)	0 (0,0)
Current on-label use	8 (15,4)	45 (17,3)
Typische Antipsychotika	0 (0,0)	26 (57,8)
Promethazin	0 (0,0)	21 (46,7)
Pipamperon	0 (0,0)	4 (8,9)
Melperon	0 (0,0)	1 (2,2)
Atypische Antipsychotika	8 (100)	19 (42,2)
Risperidon	8 (100)	18 (40,0)
Aripiprazol	0 (0,0)	1 (2,2)
Current off- and on-label use	3 (5,8)	4 (1,5)
Typische Antipsychotika	2 (66,7)	0 (0,0)
Pipamperon	1 (33,3)	0 (0,0)
Zuclopenthixol	1 (33,3)	0 (0,0)
Atypische Antipsychotika	3 (100)	4 (100)
Risperidon	3 (100)	4 (100)

Eine Person kann zu mehr als einer Zeile beitragen.

Tabelle 12: Risiko für Vergiftungen bei Minderjährigen mit Antipsychotika-Verschreibungen im Zeitraum von 2004 bis 2011 – Analyse potenzieller Confounder (Darstellung beschränkt sich auf statistisch signifikante Kovariaten)

	Fälle N=52 n (%)	Kontrollen N=260 n (%)	Unadjustierte Odds Ratio	95% KI
Frühere Diagnose/früherer Gebrauch ^a				
Schizophrenie/wahnhafte Störung	18 (34,6)	49 (18,8)	2,64	1,27 - 5,47
Affektive Störung	18 (34,6)	50 (19,2)	2,64	1,26 - 5,54
Antidepressiva	7 (13,5)	8 (3,1)	5,11	1,70 - 15,42
Psychostimulanzien	5 (9,6)	70 (26,9)	0,25	0,09 - 0,69

^a Während der 6-monatigen Baseline-Periode vor der ersten Antipsychotika-Verschreibung
Abkürzung: KI=Konfidenzintervall

Anhang 3: Abbildungen

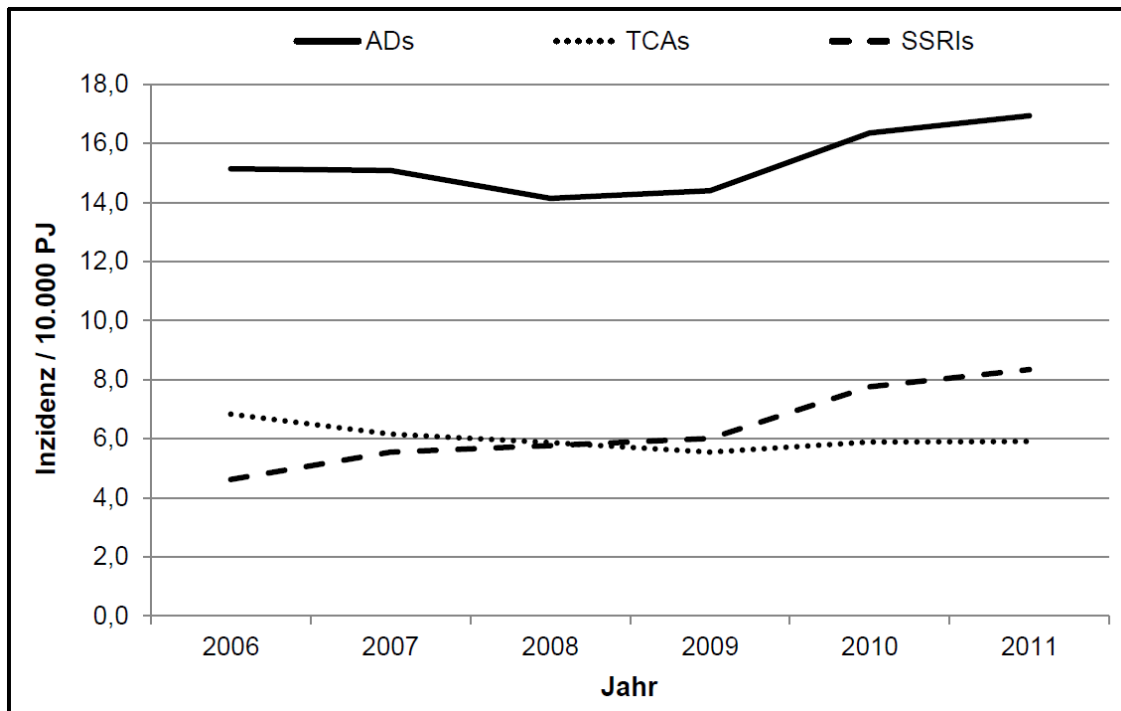


Abbildung 2: Inzidenz der Antidepressiva-Verschreibungen (Sensitivitätsanalyse mit 18-monatiger Baseline-Periode)

Abkürzungen: ADs=Antidepressiva; PJ=Personenjahre; SSRIs=Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; TCAs=Tricyclic Antidepressants

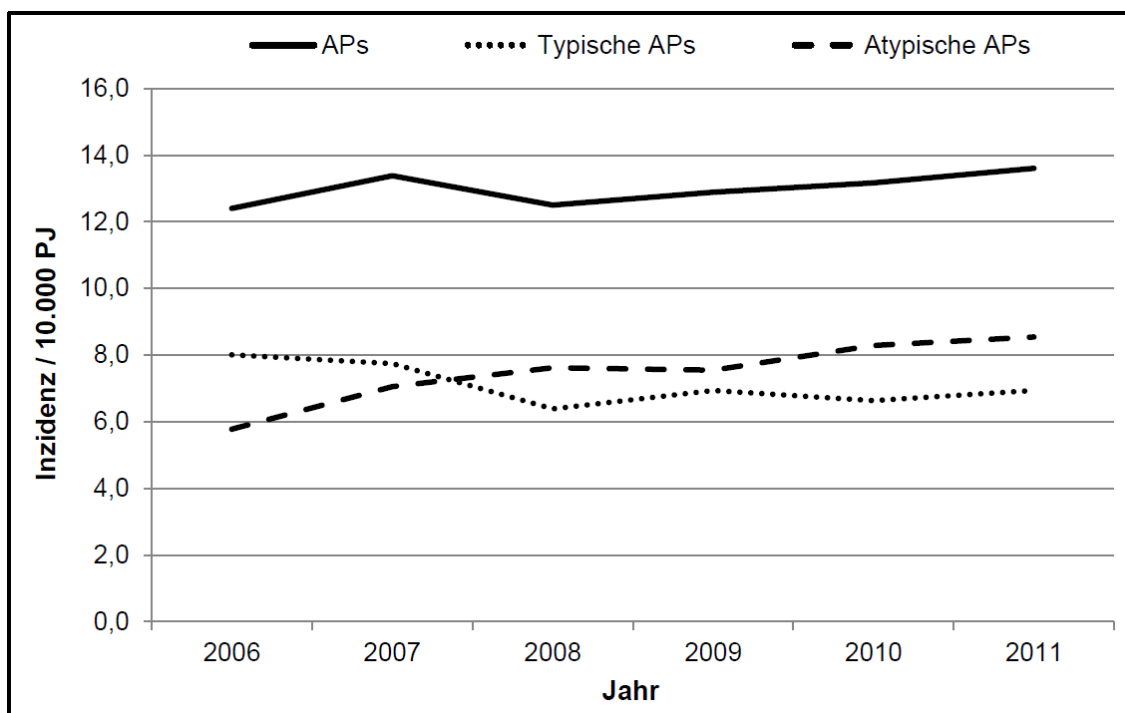


Abbildung 3: Inzidenz der Antipsychotika-Verschreibungen (Sensitivitätsanalyse mit 18-monatiger Baseline-Periode)

Abkürzungen: APs=Antipsychotika; PJ=Personenjahre

Danksagung

Zu dieser Arbeit haben während der letzten drei Jahre viele Personen auf die unterschiedlichsten Arten beigetragen. Ihnen allen gilt mein herzlicher Dank.

Zunächst möchte ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Kolleginnen und Kollegen im Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS bedanken, die an diesem Forschungsprojekt beteiligt waren. Hervorheben möchte ich dabei Prof. Dr. Edeltraut Garbe, Dr. Bianca Kollhorst, Dr. Michael Dörks, Dr. Tilo Blenk und Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann, die unter anderem als Koautoren der Publikationen wesentlich zum Erfolg dieses Projekts beigetragen haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt PD Dr. Oliver Riedel. Als wissenschaftlicher Betreuer meiner Dissertation stand er mir in allen Phasen meines Promotionsvorhabens mit vielen hilfreichen Ratschlägen zur Seite und scheute auch nicht davor zurück, sich noch zu später Stunde mit meinen Anliegen zu beschäftigen.

Ich möchte mich außerdem bei Prof. Dr. Ulrike Haug und Prof. Dr. Hajo Zeeb bedanken, die sich freundlicherweise bereit erklärt haben, die Begutachtung meiner Arbeit zu übernehmen.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern für die kontinuierliche liebevolle Unterstützung danken, die ich auf meinem gesamten bisherigen Lebensweg in allen Bereichen erfahren durfte. Ohne sie wäre dieser Abschluss meiner akademischen Ausbildung nicht möglich gewesen.

Vielen Dank!

Erklärung

Hiermit versichere ich, die Arbeit ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt und die den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht zu haben.

Als Erstautor war ich bei allen vier Publikationen, die Bestandteil dieser kumulativen Dissertation sind, für die Konzeption und Erstellung des ersten Manuskriptentwurfes, für die Abstimmung mit den Koautoren, für die Einreichung, für die Überarbeitung und Beantwortung der Reviewerkommentare sowie für alle administrativen Aufgaben während des Publikationsprozesses verantwortlich.

Bremen, 12. Juni 2017

Ort, Datum



Unterschrift